THÈSE

présentée

Pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université de Paris (mention Sciences)

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS VI

par

MADAME CLAUDE CHANEZ-BEL

SUJET DE LA THÈSE

RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRINE CHEZ LE RAT RECHERCHES ALLOMÉTRIQUES ET MÉTABOLIQUES.

soutenue le 20 Juin 1972 devant la Commission d'Examen

MM.	M. PASCAUD	Président
	A. RERAT	Examinateurs
	L. PICON	
	A. MINKOWSKI	Invité

THÈSE

présentée

Pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université de Paris (mention Sciences)

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS VI

par

MADAME CLAUDE CHANEZ-BEL

SUJET DE LA THÈSE

RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRINE CHEZ LE RAT RECHERCHES ALLOMÉTRIQUES ET MÉTABOLIQUES.

soutenue le 20 Juin 1972 devant la Commission d'Examen

MM.	M. PASCAUD	Président
	A. RERAT	Examinateurs
	L. PICON	
	A. MINKOWSKI	Invité

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été réalisé au Centre de Recherches Biologiques néonatales de l'Association Claude Bernard (Unité INSERM U 29) de l'hôpital Port-Royal à Paris, dirigé par Monsieur le Professeur A. MINKOWSKI.

Je désirerais, tout d'abord, exprimer ici, ma respectueuse reconnaissance à Monsieur le Professeur A. MINKOWSKI qui m'a acceuillie dans son laboratoire, a orienté mes recherches sur l'hypotrophie expérimentale du rat et a toujours facilité et encouragé mon travail.

Je tiens à remercier très sincèrement toutes mes collègues du laboratoire de l'aide efficace qu'elles m'ont apportée et sans laquelle cette thèse n'aurait pu être réalisée et plus particulièrement.

- Madame J.M. ROUX, Docteur es Sciences, chargée de Recherches au C.N.R.S. dont les suggestions ont considérablement facilité ce travail.

- Madame C. TORDET-CARIDROIT, Docteur en Médecine, Docteur es-Sciences, chargée de Recherche au C.N.R.S. qui m'a guidée, et dont les conseils, le dynamisme m'ont été précieux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550019_0026

- Je tiens à exprimer ici, à Madame E. SWIERCZEWSKI, Docteur es-Sciences, chargée de Recherche à l'Association Claude Bernard, ma très vive gratitude pour sa constance, sa patience et son amicale sollicitude tout au long de la rédaction de cette thèse.

- Je voudrais également remercier Mesdames N. CIVIDINO et Th. JAHCHAN de leur efficace collaboration.

Je suis heureuse d'exprimer mes respectueux remerciements à Monsieur le Professeur M. PASCAUD qui a bien voulu assumer la responsabilité de cette thèse et en présider le jury.

- A Monsieur A. RERAT qui s'est intéressé à ces recherches et m'a fait bénéficier de ses critiques et de ses utiles suggestions.

- A Monsieur le Professeur L. PICON qui a accepté de juger cette thèse.

Enfin, je voudrais remercier l'Association Claude Bernard de l'aide matérielle qu'elle m'a apportée depuis mon entrée au laboratoire.

Sujet de la Thèse

RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERINE CHEZ LE RAT

- RECHERCHES ALLOMETRIQUES ET METABOLIQUES

ABREVIATIONS

C.I.U.R.	- Croissance intra-uterine ralentie.
G.O.D.	- Glucose-oxydase.
L.D.H.	- Lacticodeshydrogénase.
G.6.Pase	- Glucose-6-Phosphatase.
F.D.Pase	- Fructose-1-6-Di-phosphatase.
G.6.P.D.H.	- Glucose-6-phosphate deshydrogénase
A.A.T.	- Aspartate amino-transférase.
T.A.T.	- Tyrosine amino-transférase.

INTRODUCTION GENERALE

Les travaux expérimentaux récents sur le retard de croissance intra-utérineont mis en évidence plusieurs facteurs susceptibles de modifier le développement du foetus pendant la gestation.

Ces facteurs peuvent avoir des origines diverses : anomalies endocriniennes ou génétiques, action de certaines drogues, altérations nutritionnelles ou hémodynamiques.

Certaines anomalies endocriniennes pourraient avoir des répercussions sur la croissance du foetus. Le foetus et le placenta agissent ensemble, assurant en partie la production et la transformation des oestrogènes, des glucocorticoïdes et de l'aldostérone nécessaires aux besoins du foetus (1). Pris isolément, ni le foetus, ni le placenta ne possèdent un système enzymatique apte à produire ces stéroïdes. Mais, ensemble ils totalisent les enzymes nécessaires à la synthèse des stéroïdes à partir du cholestérol circulant. La diminution du taux d'oestriol urinaire est signalé par de nombreux auteurs chez des mères mettant au monde des enfants hypotrophiques. Il serait le reflet de l'état foetal ou de l'intégrité de l'unité foeto-placentaire. (2)

Les différents travaux portant sur les hormones foetales permettent de constater que :

- l'hormone de croissance hypophysaire agit de manière variable selon les espèces sur la croissance du foetus. La décapitation de l'animal in-utéro chez la rate ou la

lapine gestante, n'entraîne aucune modification du poids des petits (3) (4). Par contre, la destruction de l'hypophyse de l'agneau aux2/3 de la gestation provoque une réduction de 20 % du poids corporel et une hypoplasie des surrénales et de la thyroïde (5) ; mais cette diminution de poids néonatal peut être due à des troubles métaboliques associés, (hypoglycémie, hypolipémie).

En pathologie humaine, les nains par insuffisance hypophysaire présentent un poids normal à la naissance (6). L'hormone thyroïdienne foetale ne semble pas influencer le poids des nouveau-nés (7). Des travaux récents ont montré d'autre part que la surrénalectomie totale de l'agneau in-utéro n'affecte pas le poids de l'animal à la naissance (5).

- Parmi les hormones foetales et maternelles, c'est l'insuline qui semble être le facteur principal réglant la croissance du foetus. Le poids excessif des nouveau-nés issus de mères diabètiques n'est pas dû à l'excès d'hormone de croissance puisque la concentration de cette hormone est basse dans le plasma de ces mères. (8) Les foetus de poids élevé que l'on rencontre dans les cas de diabète maternel sont le résultat d'une hypersécrétion d'insuline foetale. Partant de cette constatation, PICON (9) injecte de l'insuline à des foetus de rate pendant les trois derniers jours de la

gestation. Il obtient une augmentation significative du poids moyen des foetus, du poids sec, des lipides et de l'azote total. Il semble donc que l'insuline agisse comme un facteur réglant la croissance, en présence de quantités adéquates de glucose.

On constate que le rôle éventuel d'anomalies endocriniennes foetales dans l'hypotrophie est mal défini et repose sur des résultats expérimentaux quelquefois contradictoires.

Dans certains cas des facteurs génétiques peuvent agir en provoquant une hypotrophie. On connait en pathologie humaine, des nouveau-nés mal-formés présentant des anomalies chromosomiques. Quelquefois ces enfants naissent hypotrophiques. On peut penser qu'un facteur génétique maternel joue un rôle dans ce cas. En effet, les nouveau-nés ayant subi un retard de croissance intra-utérine,sont souvent issus de mère présentant à la naissance un poids inférieur à la normale. La croissance du foetus pendant la gestation dépend cependant le plus souvent de facteurs dus à l'environnement. Mc LAREN (10) a confirmé ce point, en croisant entre elles des souches de souris où l'influence des facteurs génétiques avait été éliminée. Ceci est également admis depuis les travaux de WALTON et HAMMOND (11) sur les croisements réciproques de chevaux Shire, et de poneys Shetland ; le poids et la taille des poulains dépendent en effet de ceux de la mère et non du père.

Les expériences de transplantation d'ovaires chez la lapine (12), la brebis (13) et la souris (14) confirment la prééminence de l'environnement utérin sur le facteur génétique.

Il semble donc que le facteur génétique, dont l'influence est certaine, n'ait pas un rôle prépondérant dans l'hypotrophie foetale pathologique.

L'action de certaines drogues peut entraîner une hypotrophie à la naissance. Wigglesworth et Butler obtiennent ce résultat en injectant à des rates, le 16e jour de la gestation, un agent hépatotoxique, l'aflatoxine (15). Celui-ci entraîne un trouble de la synthèse des protéines dans le foie maternel. La réduction du poids des rats nouveau-nés est importante. L'injection de certains insecticides cause les mêmes effets sur des rates albinos (16).

Des rates et des lapines mises en atmosphère enfumée ou ayant inhalé chaque jour pendant leur gestation la fumée d'une cigarette, donnent également naissance à des animaux hypotrophiques (17), (18).

Le tabac semble entraîner une hypotrophie par effet vasoconstricteur de la nicotine, diminution du transport de l'oxygène par l'hémoglobine fixée au CO, par effet hypoglycémiant, (19), et par une diminution de l'appétit maternel (20)

Certaines carences vitaminiques établies pendant la gestation peuvent également affecter la croissance foetale. Réalisée expérimentalement chez l'animal, une avitaminose atteint le foetus dans son développement. Des truies, qui ont reçu un régime dépourvu de vitamine A, mettent au monde des porcelets mort-nés ou hypotrophiques (21). Un régime carencé en vitamines du groupe B, provoque chez la rate, un retard considérable dans le développement du foetus (22). Des vaches gestantes carencées en vitamine D, donnent naissance à des veaux débiles. (23).

L'insuffisance de l'apport nutritif au foetus est un facteur important qui peut expliquer en partie l'hypotrophie foetale.

La restriction de cet apport peut être provoquée par différentes méthodes :

La ration alimentaire est diminuée de façon quantitative : Wallace (24) réalise une carence nutritionnelle chez la brebis en fin de gestation, et obtient des agneaux dont le poids à la naissance est inférieur de 40 % au poids normal. Une restriction de 50 % de la ration chez des rates gestantes donne également des rats nouveau-nés de poids réduit (25). Shelley, en réduisant de 40 % la nourriture offerte à des lapines gestantes, a obtenu des nouveau-nés hypotrophiques (26).

La ration alimentaire modifiée dans la quantité offerte aux animaux, peut l'être aussi dans sa qualité.

La méthode la plus souvent utilisée est une diminution de l'apport protéique.

Zeman (27) fait varier le taux de protéines (6 % et 30 % de caséine) dans la ration proposée à des rates gestantes.

Chez la truie, dès le début de la gestation, Pond et coll (28) établit un régime pauvre en protéines.

L'apport énergétique fourni par la ration peut être également modifié. Zamenhoff (29) réduit sensiblement, du 10e jour au 20e jour de la gestation chez la rate, la fraction d'hydrates de carbone incorporée au régime (0,8 g pour les animaux réduits ; 7,1 g pour les animaux témoins.)

Dans tous ces régimes, l'apport en vitamines et en éléments minéraux reste identique à celui des régimes témoins.

De plus, ce rationnement alimentaire peut être institué à des moments variables : quelquefois, un mois avant l'accouplement (30) ; mais en général, cette restriction est établie dès le début de la gestation; elle est souvent prolongée pendant la période d'allaitement. Une restriction modérée du régime chez la mère n'a pas d'influence sur le foetus de rat, animal ayant une gestation de courte durée. (31)

On doit réaliser une diète sévère chez ces animaux pour obtenir une véritable hypotrophie.

Chez les animaux à gestation plus longue (brebis, truie), la restriction est commencée aux 2/3 de la gestation , ce qui est souvent insuffisant pour obtenir des animaux réellement sous-alimentés (5).

Ce déficit énergétique ou protéïque provoque une dénutrition et une réduction significative du poids corporel de ces animaux.

On remarque également que le poids moyen des animaux nouveau-nés issus de portées comprenant une nombre important de foetus est inférieur à celui des portées ayant un nombre moindre.

Ibsen (32) chez le cobaye et Hammond (33) chez la lapine ont montré qu'il existait un rapport inverse entre le nombre des foetus d'une portée et le poids moyen de ces foetus.

A partir de ces constatations, certains auteurs ont provoqué une hypotrophie en faisant varier le nombre d'animaux dans une portée pendant la période d'allaitement. Après la naissance, Widdowson (34), Dobbing (35), Winick (36) chez le rat, Mc Laren (37) chez la souris ont augmenté de façon importante le nombre d'animaux confiés à

une seule mère. Ces auteurs ont obtenu une diminution de poids de l'ordre de 50 %, chez les animaux étudiés.

Les résultats des différents travaux montrent l'importance de l'apport nutritif de la mère au foetus. La qualité et la quantité de cet apport dépendent essentiellement de l'intégrité du placénta et de la circulation foeto-maternelle. Dans certains cas, la réduction de l'apport nutritif in-utéro pourrait être due à un facteur hémodynamique.

L'hypothèse hémodynamique a été émise par Eckstein et coll. (38). Selon ces auteurs, le placenta est assimilable à une fistule artério-veineuse placée sur la circulation maternelle. La pression sanguine de l'artère utérine doit être plus basse s'il y a plusieurs placentas dans une corne que s'il y en a un seul. La relation entre la pression de perfusion placentaire et la quantité d'éléments nutritifs atteignant le foetus est complexe, mais on peut penser, que la diminution de la pression artérielle entraîne une diminution du débit sanguin et de l'oxygène au moins au niveau du placenta situé en aval.

La présence de placenta dans la corne opposée aura le même effet, car la diminution de la pression dans l'artère utérine se transmet d'un côté à l'autre.

Cette hypothèse s'est trouvée vérifiée par des travaux de Mac Laren et coll. (37), sur la souris de race pure. En effet, chez cet animal la vascularisation utéro-placentaire est assurée par des artères spiralées provenant de l'aorte abdominale pour celle du haut, de l'artère iliaque pour celle du bas. Donc, la pression du sang sera plus grande dans les branches du haut et du bas, que dans celles du milieu.

Wigglesworth (39) a apporté une preuve expérimentale à la théorie hémodynamique. Il ligature au 17e jour de la gestation, l'artère et la veine utérine d'une des cornes de la rate. Quatre jours après, il sacrifie l'animal, et constate que les foetus situés dans la corne normalement vascularisée sont de poids normaux, alors que dans la corne où la vascularisation n'est assurée que partiellement par l'artère ovarienne, les foetus sont morts ou hypotrophiques (40 41).

Les variations de pression partielle d'oxygène peuvent influencer également la croissance du foetus in utéro. Pontonnier et coll. (42) ont choisi l'oxygène hyperbare comme agent susceptible d'entraîner une diminution du débit utéro-placentaire. La vaso-constriction et la baisse du débit cardiaque sont deux phénomènes physiologiques résultant de l'inhalation d'O_2 à des pressions supérieures à 156 mm de Hg. L'inhalation d'oxygène hyperbare entraîne une vasoconstriction

locale et par voie de conséquence une diminution des débits tissulaires. La circulation placentaire pourrait s'en trouver modifiée. L'animal choisi pour cette expérimentation est la lapine gravide. Les animaux sont exposés de une à deux heures en caisson à une pression de deux atmosphères. Les lapines mettent au monde des foetus hypotrophiques.

La réduction de poids observée chez les bébés nés en haute altitude au Pérou, pourrait être due à une baisse de la pression en oxygène. (43) On n'a pas trouvé de différences significatives entre la saturation artérielle en O_2 et l'hématocrite de ces enfants, et ceux des enfants nés en plaine.

Tous ces résultats sont en accord avec les constatations faites en clinique humaine.

On a réalisé des mesures de clearance pour suivre(44) le débit du flux utéro-placentaire dans les cas d'hypertension et de toxémie gravidique maternelles associées, d'obstruction ou de dégénérescence des artères spiralées du myomètre ou de la déciduale. Les mesures sont faites à l'aide de traceurs radioactifs, tel que le ^{23}Na ou le $^{133}Xenon$. On remarque une baisse très nette du débit placentaire chez les mères accouchant d'enfants hypotrophiques. Chez les enfants, on a également constaté une réduction du poids du placenta (45). De plus l'examen macro et microscopique de ces placentas laisse apparaître des anomalies, principalement infarctus, maturation

excessive, nécroses ischémiques, thromboses intervilleuses et congestion vasculaire.

Des anomalies funiculaires (dans 10 % des cas), des anomalies placentaires tel les placenta praevia, chorioangiome et micro-placenta, peuvent être retenuescomme causes du retard de croissance intra-utérine (46)

De l'analyse de ces différentes étiologies d'hypotrophie, on constate donc, qu'il existe également des causes placentaires ou foetales, mais qu'elles sont beaucoup moins prépondérantes que celles dues à l'état de la mère et de l'environnement.

Le retard de croissance semble dû, plutôt à des altérations qualitatives et quantitatives de la circulation maternelle. Cette ischémie utéro-placentaire, conditionne le développement du foetus en réduisant sa capacité d'utilisation de l'oxygène (45).

Les enfants qui naissent à la suite de ces grossesses pathologiques représentent 20 à 25 % des enfants ayant un faible poids à la naissance.

Au regard de ces chiffres, il nous a paru intéressant de créer chez l'animal, un modèle expérimental valable, nous permettant de suivre le développement du rat hypotrophique depuis le stade foetal jusqu'à l'âge adulte.

Cette expérimentation, dont les résultats seront discutés plus loin, a permis non seulement de définir avec plus de précision ce qu'était un animal hypotrophique, mais d'aboutir à une étude plus approfondie des processus de la croissance.

CHAPITRE I

I - Introduction

II - Matériel et Méthodes

III - Résultats:

I- Etude biométrique de la croissance des animaux C.I.U.R. comparés aux animaux témoins.

II- Etude biométrique de la croissance de certains organes.

III- Variations de certains constituants biochimiques dans le foie et le cerveau au cours du développement, chez le rat C.I.U.R. et le témoin.

IV - Discussion.

V - Conclusion.

INTRODUCTION

La cause déterminante de la croissance du foetus *in utéro* pourrait être la quantité de sang maternel passant à travers la surface totale de la zone de diffusion du placenta, comme nous l'avons suggéré dans notre introduction. C'est pourquoi, pour obtenir expérimentalement des rats hypotrophiques, nous avons choisi dans notre laboratoire, la technique décrite par Wigglesworth qui restreint le flux sanguin arrivant au foetus en fin de gestation.

Cette méthode nous paraissait reproduire de façon satisfaisante, les conditions dans lesquelles se trouvent les enfants nés à la suite de grossesses pathologiques. Il est certain que d'autres méthodes pouvaient être utilisées. On cite le plus souvent celles qui consistent à sous-alimenter la mère pendant la gestation en réduisant la ration alimentaire ou en modifiant le pourcentage de protéines incorporées au régime.

En utilisant la méthode de Wigglesworth, nous avons obtenu des rats hypotrophiques viables, et ce jusqu'à l'âge adulte.

L'étude du développement de ces rats n'avait jamais été faite. Dans le chapitre qui suit, nous avons suivi l'évo-

lution du poids corporel, des organes, et de quelques paramètres biochimiques depuis un jour après la ligature, jusqu'à l'âge adulte.

Cette étude comparative entre les animaux hypotrophiques et les témoins issus de la même mère, nous a permis de mieux analyser les répercussions de la sous-alimentation in-utéro sur la croissance et le métabolisme des organes et des tissus.

MATERIEL ET METHODES

1° Technique opératoire et sélection des animaux

Choix des animaux :

Nous avons choisi des rats de race Sherman en raison de leur résistance au choc opératoire, et aux hémorragies.

Les animaux sont nourris au régime standard (biscuit Extralabo)*. Ils ont libre accès à la nourriture et à l'eau. L'animalerie est de type conventionnel, et exposée au rythme journalier de la lumière naturelle. Les animaux sont groupés par 6 dans chaque cage sur une litière de copeaux.

Contrôle de la gestation :

Les rates adultes utilisées pour l'expérimentation pèsent environ 225 g. L'âge de la gestation est connu de façon très satisfaisante, par la méthode de la mise unique au mâle, à raison de deux rats mâles pour six rates femelles.

On contrôle la gestation par palpation le 14 e jour qui suit la mise au mâle. Les femelles gestantes sont alors séparées des autres rates.

Technique opératoire : (voir représentation shématique)

L'expérimentation fait appel à la technique décrite par Wigglesworth (39). Au 17e jour de la gestation, on pratique une laparatomie sous anesthésie générale à l'éther.

* La composition du régime standard est donnée à la page suivante.

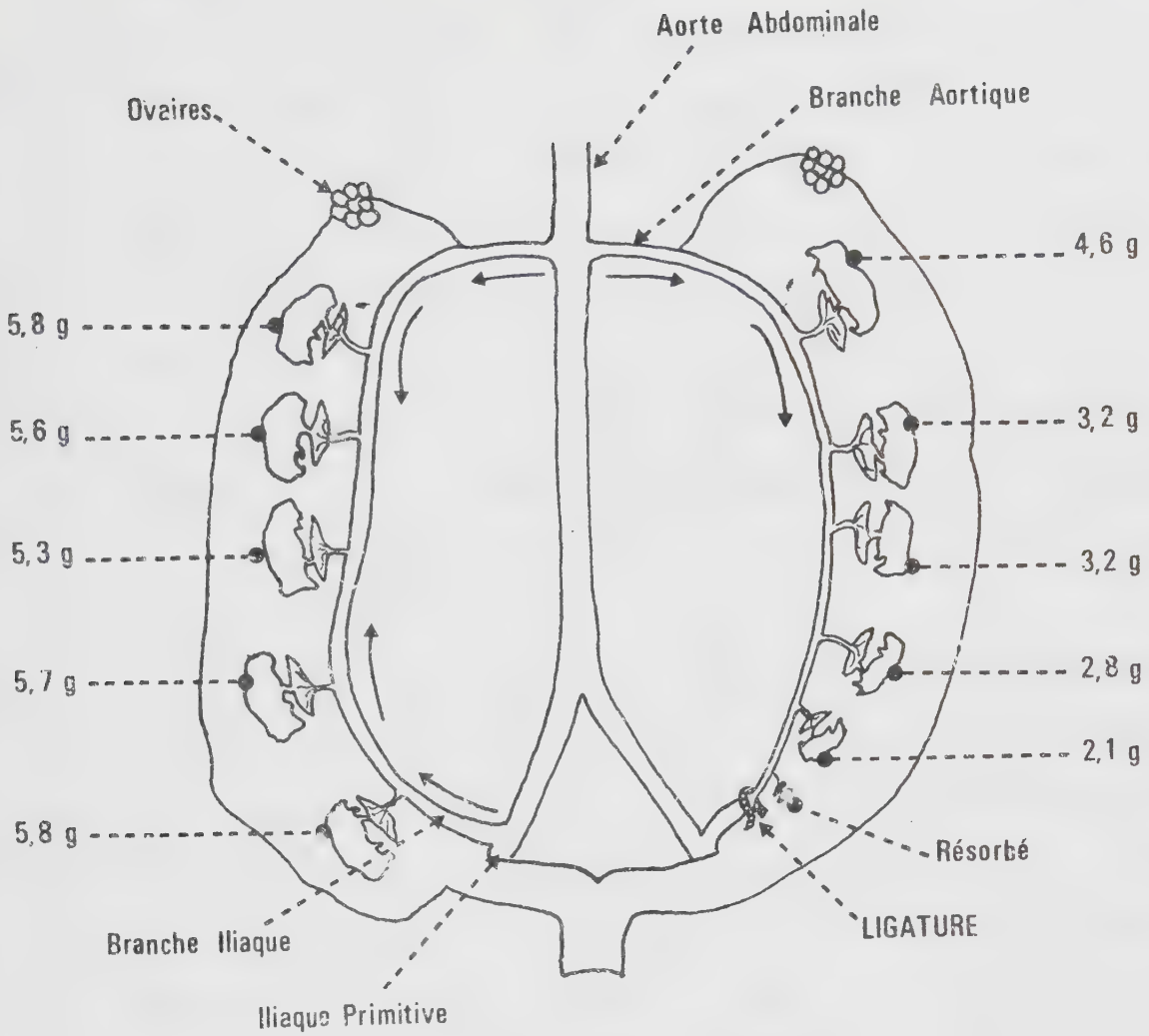
COMPOSITION DU BISCUIT EXTRALABO :

Le "Biscuit Extralabo standard" pour l'élevage des rats est composé de :

Farine de blé, avoine blutée, maïs, lin, germes de blé, farine de luzerne deshydratée, tourteaux de soja, arachide, poudre de lait écrémé, farine de viande d'abattoirs, farine de harengs, graisse animale, levure de bière, composé minéral vitaminisé Extralabo.

Garanties :

Matières protéiques brutes	24 pour cent minimum
Matières grasses	4,5 pour cent minimum
Matières cellulosiques	6,5 pour cent maximum
Matières minérales	9 pour cent maximum
Humidité	12 pour cent maximum
Vitamine A VI	5 000 par Kilo
Vitamine D VI	2 000 par Kilo



Représentation schématique du modèle expérimental au 21ème jour

Les cornes utérines sont dégagées entièrement et de façon stérile. On ligature à l'aide d'un fil de soie, l'artère et la veine utérines dans la partie la plus basse de la corne. Deux ligatures distantes de quelques millimètres sont effectuées autour des vaisseaux. Une troisième est placée dans le mésentère à angle droit par rapport aux deux autres, afin d'éviter la création d'une circulation collatérale. L'autre corne n'est pas touchée, elle servira de corne témoin.

Les cornes utérines sont replacées dans la cavité abdominale, et la paroi est refermée. Cette intervention se pratique sur des rates ayant au moins cinq foetus dans la corne expérimentale.*

A l'endroit de la ligature, le flux sanguin est arrêté, et les foetus situés dans le bas de la corne ne sont pas irrigués. Seul le sang dérivant de l'artère ovarienne parvient à la corne opérée. Dans cette corne, une partie des foetus situés près de la ligature sont résorbés ; pour les autres, il existe un gradient relatif au poids des foetus, ceux-ci étant d'autant plus petits qu'ils se trouvent près de la ligature.

Prélèvements :

Les rats sont pesés sur une balance Mettler à 0,001 g Le thorax et l'abdomen sont incisés et les organes étudiés sont rapidement pesés et mis sur la glace. Ils sont ensuite homogénéisés dans les milieux d'extraction appropriés aux différents dosages. Nous avons principalement étudié : le foie

* Une opération fictive a été pratiquée pour chaque série d'expériences.

le coeur, les reins, les surrénales, la rate, les graisses brunes et le cerveau.

Résultats des interventions :

Nous avons opéré à ce jour près de 3 000 femelles. Nous n'avons pas eu de complication post-opératoire chez ces rates. 58 % des mères opérées mettent au monde des rats hypotrophiques. 87 % d'entre eux sont viables et ne présentent aucune malformation; 13 % des rats meurent dans les premières 24 heures.

Au moment du sevrage effectué à 28 jours, nous avons eu plusieurs morts chez les rats C.I.U.R.*, et principalement chez les C.I.U.R. mâles. Ces animaux mouraient à la suite d'infection pulmonaire dans la majorité des cas. Widdowson et coll (34) ont rapporté les mêmes accidents pulmonaires au sevrage chez les animaux sous-nutris.

Définition de l'hypotrophie.

Nous avons établi une courbe standard de référence des rats de notre élevage. Environ 30 femelles et mâles issus de mères non opérées sont pesés à tous les stades de leur développement. On a tracé une courbe du poids moyen à chaque âge étudié et pour chaque sexe.

Nous considérons comme hypotrophique, un animal présentant une diminution de poids supérieure ou égale à 20 %, par rapport au témoin de même âge. Ce chiffre représente le double de la déviation standard du poids moyen des animaux normaux.

* Croissance intra-utérine ralentie

L'hypotrophie une fois définie, il nous restait à trouver une expression caractérisant l'animal hypotrophique. Des différents termes utilisés tel que : sous-développement, sous-nutrition, léger pour l'âge conceptionnel, nous avons choisi "croissance intra-utérine ralentie ou C.I.U.R.", cette dénomination nous paraissant plus conforme à notre expérimentation.

2° Dosages effectués sur certains organes du rat C.I.U.R. et du rat témoin au cours du développement.

Ces dosages ont été effectués principalement sur le foie et le cerveau et le tissu adipeux brun

-Dosage des Protéines :

Les protéines sont dosées selon la méthode de Lowry (47) en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu. On prépare un extrait tissulaire à 10 % par homogéinisation de l'organe dans l'eau et l'on dilue sept fois la prise d'essai. Pour le sérum, nous avons une prise d'essai de 20 microlitres

Une courbe standard est faite avec une albumine cristallisée. Nos résultats sont exprimés en mg de protéines pour 0,1 ml d'homogénat ou pour le sérum en mg de protéines pour 100 ml de sérum.

-Dosage de l'A. R. N. et de l'A. D. N. :

a) Extraction :

On fait un homogénat d'organe à 10 ou 20 % dans l'eau; 1 ml de cet homogénat est introduit dans un tube contenant 2,5 ml de T.C.A. glacé à 10 %. On centrifuge à 5 000 t/mn pendant 15 minutes. On lave le précipité à l'aide de T.C.A. à 10 %, puis deux fois à l'alcool à 95 %, et encore deux fois avec un mélange ether-alcool.

Le culot sec peut être stocké au réfrigérateur. On digère ensuite le culot par de la potasse N pendant 12 heures à l'étuve à 37 °.

b) Dosage de l'A.R.N. : (48)

L'extrait d'organe dissous précédemment dans la potasse est neutralisé par HCl 6 N. Les protéines et l'A.D.N. sont précipités par une solution de T.C.A. à 5% glacé.

Après centrifugation, le surnageant est recueilli, le culot est lavé avec du T.C.A. Les deux surnageants réunis contiennent l'A.R.N.

Une partie aliquote du surnageant est prélevée et mise dans un tube contenant 2 ml de réactif à l'Orcinol. le mélange est porté au bain-marie bouillant pendant 20 minutes. On refroidit les tubes dans la glace. On lit l'intensité de la coloration au spectrophotomètre BECKMAN à 665 nm. Une gamme standard d'A.R.N. est faite parallèlement aux essais. Les résultats sont exprimés en mg d'A.R.N. par gramme de tissu frais.

d) Dosage de l'A.D.N. :

Le culot débarassé de l'A.R.N. est remis en suspension dans le T.C.A. à 5 % et chauffé 15 minutes au bain-marie à 90°. On centrifuge et le culot est remis en suspension dans le T.C.A. et chauffé au bain-marie à 90° pendant 15 minutes. Les deux surnageants contenant l'ADN sont réunis. On effectue le dosage de l'A.D.N. selon la méthode de Burton (49) à la diphénylamine.

La coloration se développe après 16 heures d'incubation au bain-marie à 30°. On lit l'intensité de la coloration à 600 nm.

Les résultats sont exprimés en mg d'A.D.N. par gramme de tissu frais.

- Dosage des lipides totaux :

Les lipides totaux sont dosés par gravimètrie. Nos résultats sont exprimés en mg pour 100 mg de tissu frais.

- Dosage de phospholipides,

d'après la méthode de Fiske et Subbarow (50) :

Dosage du phosphore lipidique après transformation en phosphore minéral. Dosage colorimétrique à 630 nm après formation du complexe phosphomolybdique.

Les résultats sont exprimés en mg/P/g de tissu frais

- Dosage du cholestérol total,

d'après la méthode de Lieberman (51) :

Les résultats sont exprimés en mg % mg de tissu frais

- Estimation de la teneur en H_2O :

Les prélèvements tissulaires sont soigneusement pesés dans des vases à pesée, et portés 12 heures à l'étuve à 100°. Il sont alors repesés jusqu'à l'obtention d'un poids constant.

RESULTATS

I - Etude biométrique de la croissance des animaux C.I.U.R. comparés aux animaux témoins.

L'étude de la croissance pré et post-natale de ces animaux, n'avait jamais été faite.

A - Evolution des valeurs moyennes des poids corporels à différents stades du développement.

1° Croissance intra-utérine.

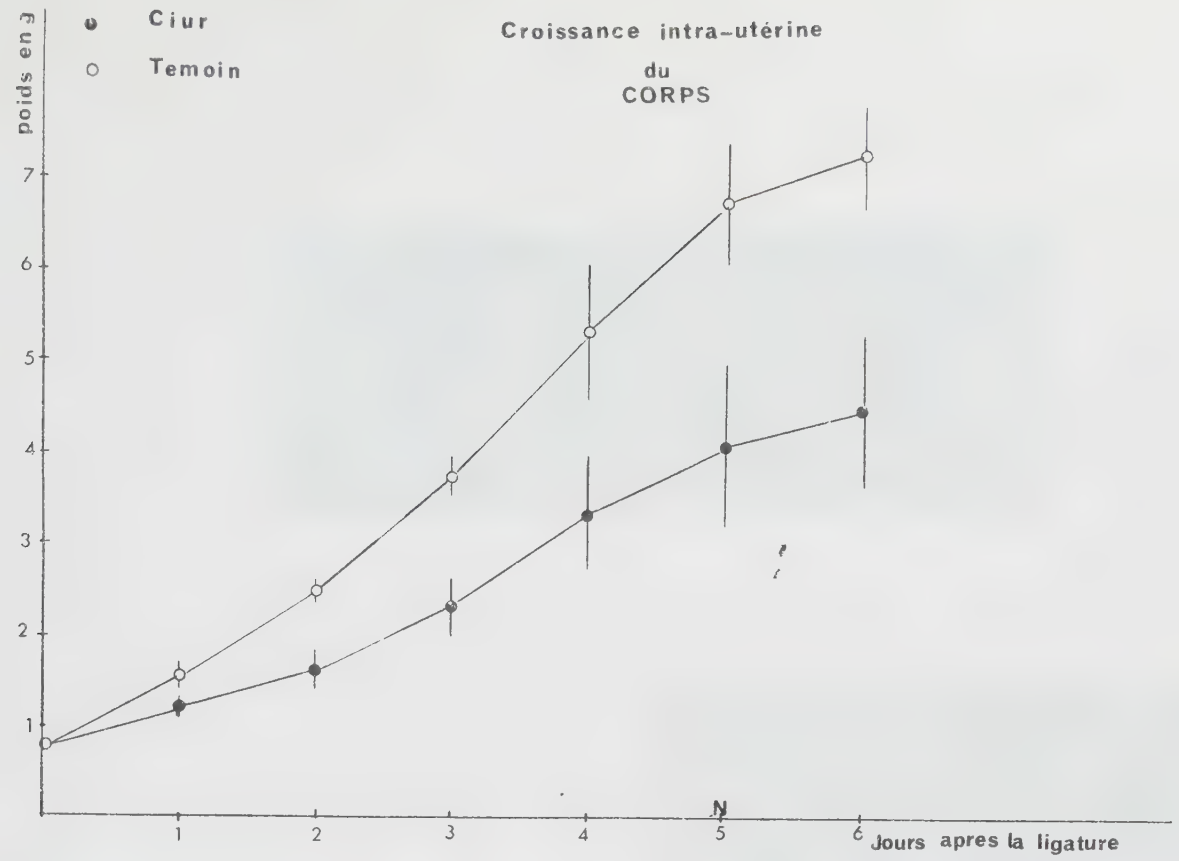
Nous avons suivi la croissance de ces animaux depuis un jour après la ligature, soit 18 jours de vie intra-utérine, jusqu'à un jour de vie post-natale. Fig. 1

Chaque point porté sur la courbe représente une moyenne de 12 animaux C.I.U.R. et de 12 animaux témoins. A 17 jours de vie intra-utérine, les foetus pèsent 0,778 g $\pm$ 0,031 ; 24 heures après la ligature, nous avons sacrifié les mères par décapitation, et les foetus pesés présentaient déjà une réduction de poids de 20 %. Cette réduction augmente progressivement jusqu'à la naissance où elle atteint 38%.

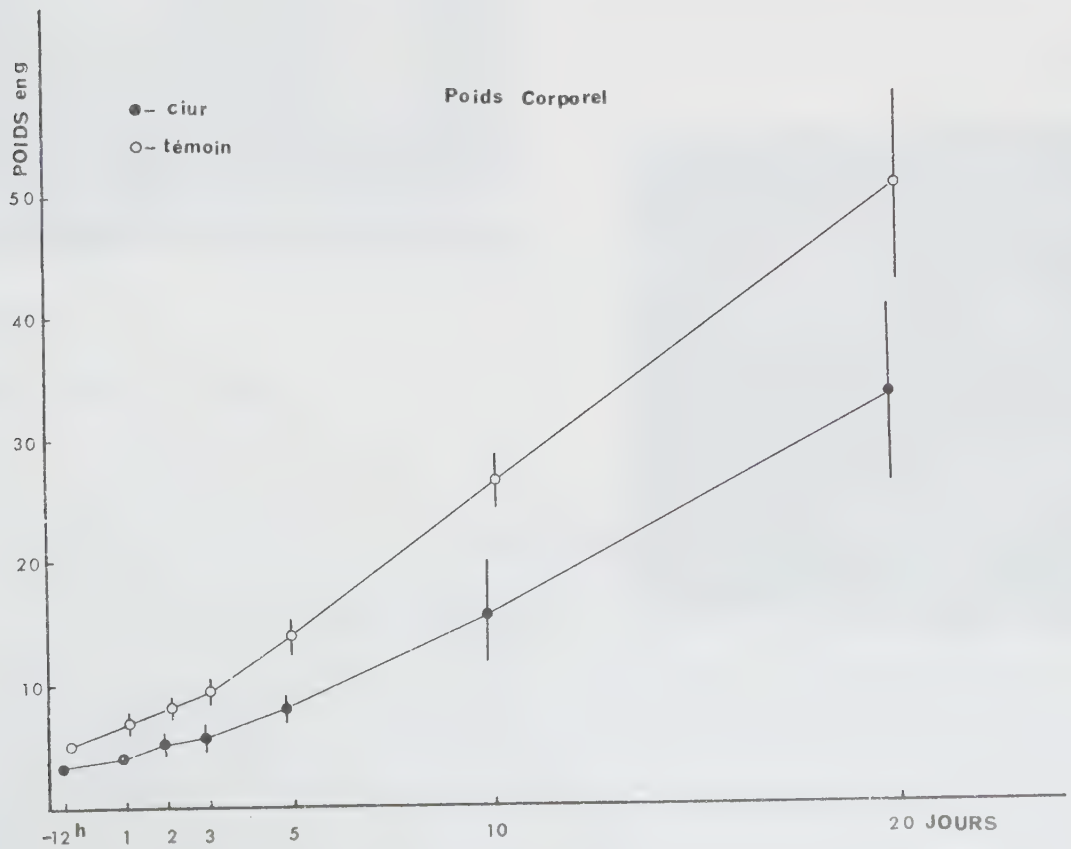
Pour illustrer cette expérimentation, nous avons présenté sur des photographies quelques exemples d'animaux C.I.U.R. et témoins à des âges différents. Le cliché n° 1 représente des rats C.I.U.R., 4 jours après la liga-

oissance intra_utérine du corps –

Fig-1



Éveloppement post_natal du poids corporel jusqu'á l'age de 20 jours
(moyenne et déviation standard) – Fig-2



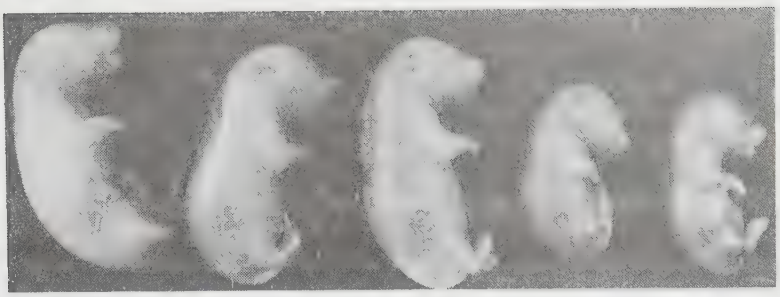


PHOTO Nº 1

Fœtus – 12 H

PHOTO Nº 2

Rats agés de 4 jours

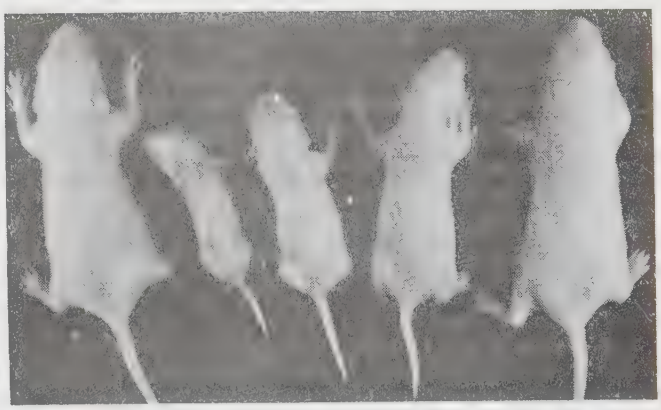


PHOTO Nº 3

Rats agés de 12 jours

PHOTO Nº 4

Rats agés de 21 jours

ture et des rats témoins de la même portée.

2° Evolution depuis la naissance jusqu'au sevrage.

La figure 2 représente la croissance des rats C.I.U.R. jusqu'à 20 jours de vie post-natale. Le nombre d'animaux utilisés pour chaque point est au minimum de 30.

La différence de poids entre les deux catégories d'animaux augmente jusqu'à l'âge de 5 jours : à ce moment, la réduction moyenne corporelle atteint 44 %. Dans une portée présentée (photo n° 2), les animaux ont vécu jusqu'à l'âge adulte, et nous avons constaté à 4 jours une réduction de 78 %.

3° Croissance depuis 48 heures jusqu'à l'âge de 5 mois.

Nous avons suivi la croissance des rats hypotrophiques jusqu'à l'âge adulte, photo 3-4- . Pour obtenir ces résultats, nous avons standardisé nos conditions d'élevage. Chaque mère allaite toujours le même nombre d'animaux que nous avons fixé à six.

La courbe référence de notre élevage normal de mâles et de femelles, nous permet de comparer les animaux hypotrophiques et témoins, et de contrôler si leur poids se trouve bien dans les limites de tolérance du coefficient d'hypotrophie défini plus haut.

Nous avons donc étudié des portées types comprenant 3 animaux C.I.U.R. et 3 animaux témoins. Cette étude a été effectuée sur une douzaine de portées (résultat-type-fig. 3). On remarque que même à l'âge adulte, le rat C.I.U.R. ne rattrape pas le poids de son témoin.

B - Effet des conditions d'élevage et d'allaitement sur la croissance.

Nous avons pensé que même en réduisant à six le nombre d'animaux dans la portée, le C.I.U.R. se trouvait défavorisé par rapport aux témoins plus voraces. Nous avons donc modifié les conditions d'élevage, de la manière suivante :

1° Animaux C.I.U.R. mis dans des conditions similaires d'allaitement.

Sur la figure 4 - , nous avons suivi l'évolution du poids corporel de 6 C.I.U.R. confiés à une mère, et de 6 témoins confiés à une autre mère. Cette expérimentation a été poursuivie jusqu'à l'âge adulte (6 mois) et pratiquée sur 4 portées comparées.

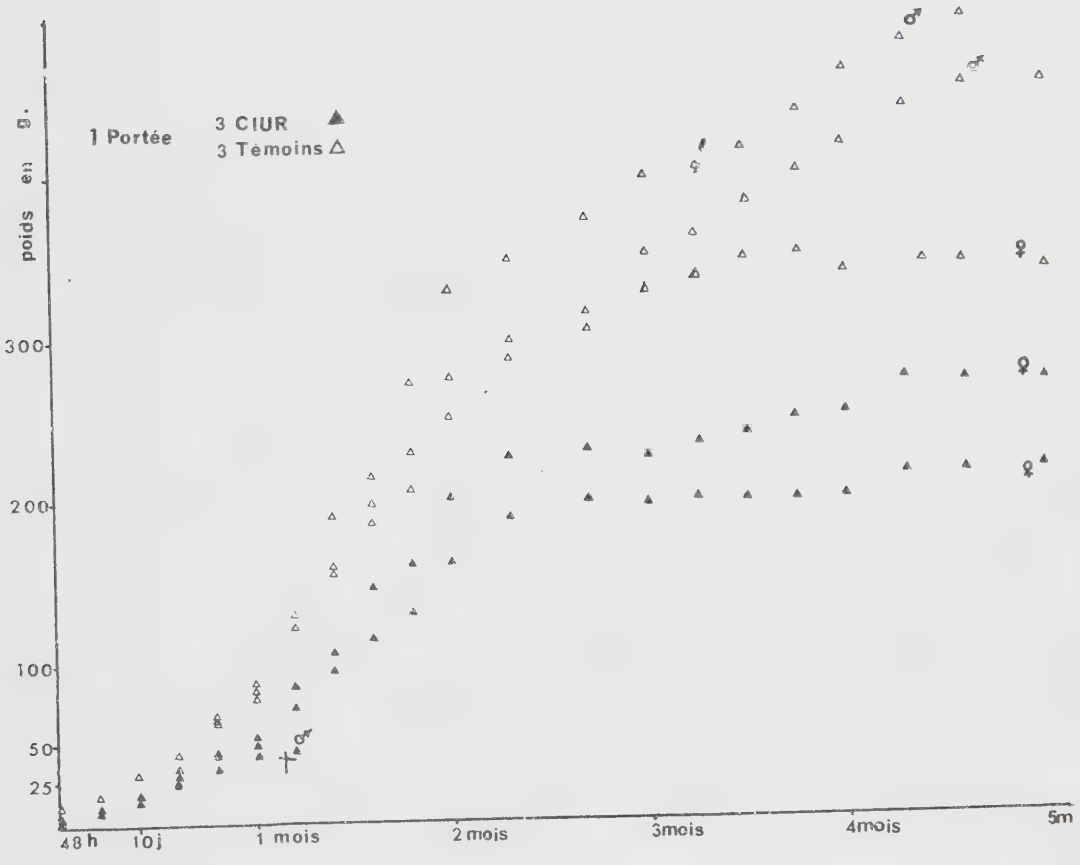
Dans ces conditions, on remarque que même à l'âge de 6 mois, le poids du rat C.I.U.R. est réduit de plus de 30 % par rapport à celui de son témoin de même sexe.

2° Rats C.I.U.R. mis dans des conditions favorables.

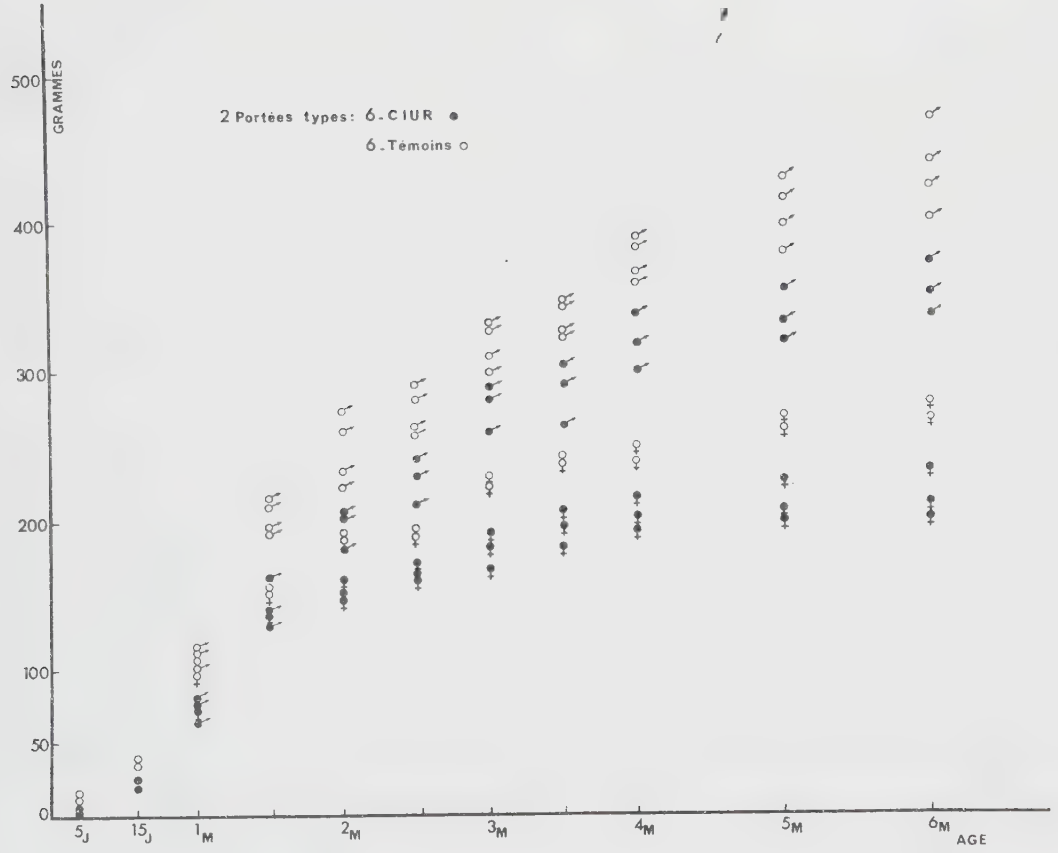
Sur la figure 5 - , on constate que le nombre d'animaux a été diminué. En effet, nous avons confié à

Développement post-natal d'une portée type comprenant 3 Ciur et 3 témoins --

- Fig -3



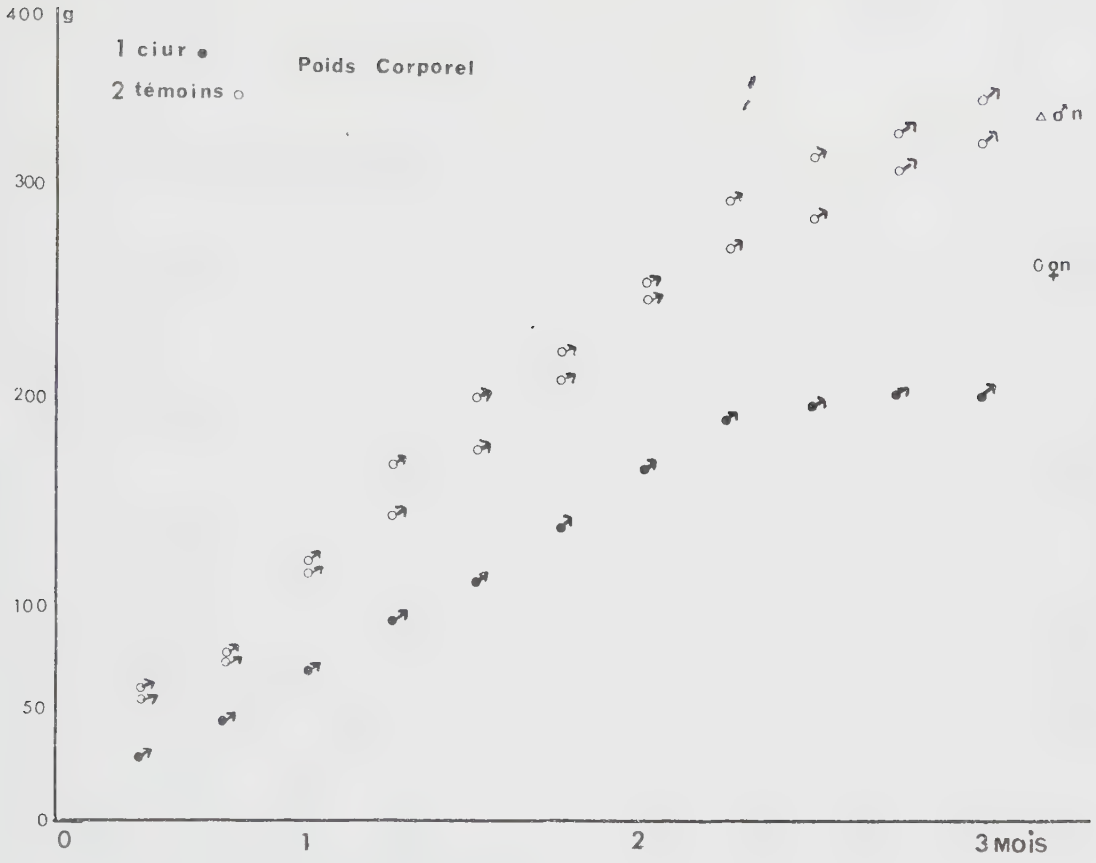
Effets des conditions de l'allaitement sur la croissance corporelle des Ciur et des témoins____ Influence de la compétition sous les mamelles____Courbe du developpement post_natal d'une portée comprenant 6 Ciur nourris par une mére et 6 témoins nourris par une autre mére -Fig- 4



Effets des conditions d'allaitement sur la croissance corporelle des Ciur et des témoins ; influence de la compétition sous les mamelles – – –

Courbe du développement post-natal d'une portée comprenant 1 Ciur et 2 témoins

_Fig_5



une mère un nouveau-né hypotrophique et un ou deux nouveau-nés témoins de même sexe. Nous avons suivi leur courbe pondérale en fonction de l'âge, jusqu'à six mois. Nous pensions alors éliminer le phénomène de compétition sous la mamelle. Mais, même dans ces conditions particulièrement favorables, le rat C.I.U.R. accuse un retard très net dans son développement corporel.

C - Développement de la dentition :

Au cours du développement des rats C.I.U.R. et des témoins, nous avons contrôlé à partir de sept jours de vie post-natale, l'éruption des incisives inférieures et supérieures.

Nous avons étudié plus de 30 animaux dans chaque série. Entre huit et dix jours de vie, 95 % des animaux témoins possèdent leurs dents. Par contre, chez le C.I.U.R., l'apparition des dents est plus échelonnée, soit entre sept et treize jours avec une fréquence maximum à douze jours figure 6.

D - Ouverture des yeux :

Parallèlement à l'apparition des dents, nous avons observé l'ouverture des yeux. A l'âge de douze jours, 35 % des rats C.I.U.R. ont les yeux ouverts ; à 13 jours, ils ont tous les yeux ouverts. Par contre, c'est entre 14 et 15 jours que ce phénomène se produit chez les rats témoins.

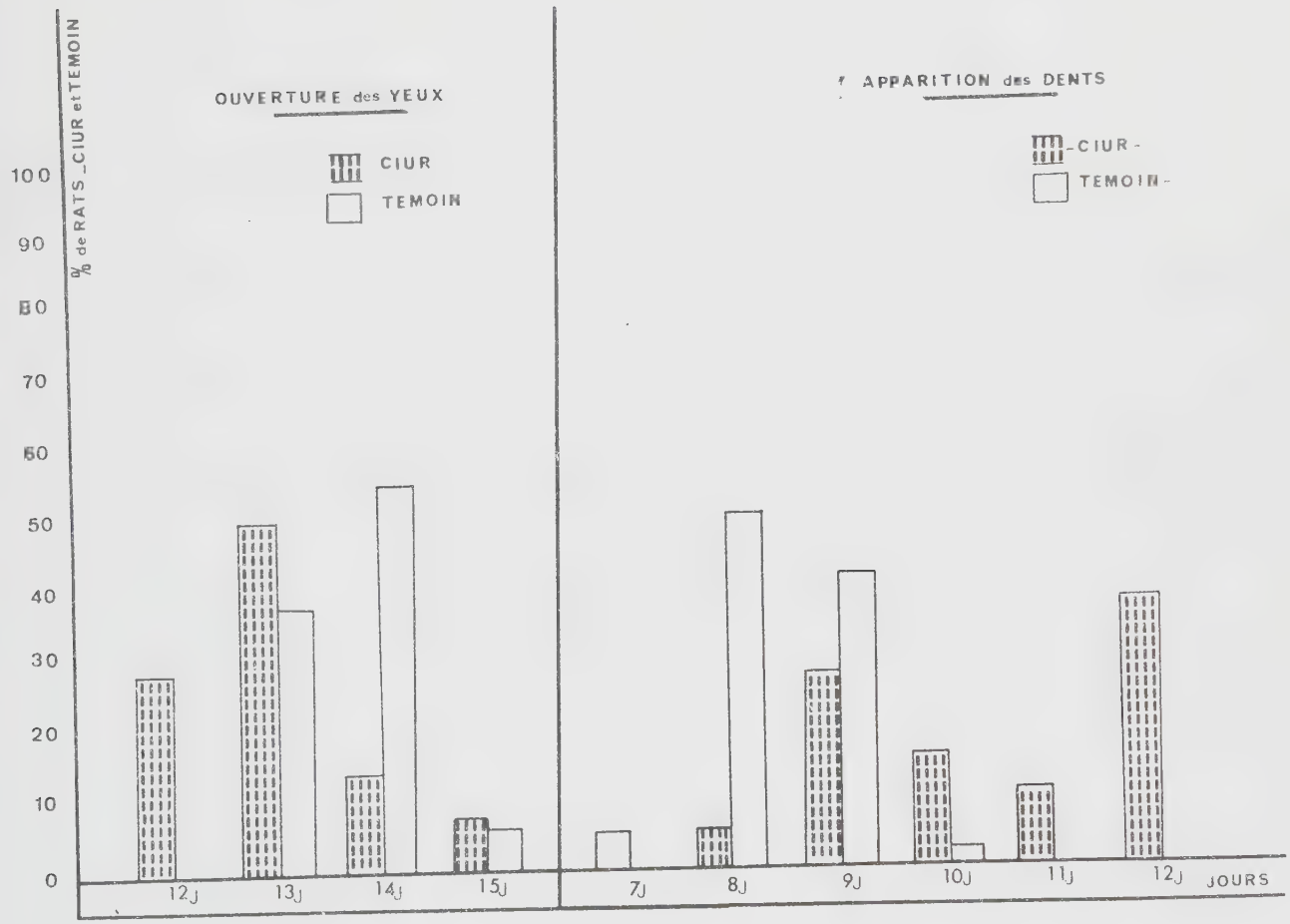
_Pourcentage de rats Ciur et témoins ayant les yeux ouverts ---

_Pourcentage de rats Ciur et témoins ayant leurs incisives ----

En abcisse __ Jours de vie post_natal

En ordonnée __Nombre d'animaux

-Fig-6



E - Reproduction

Chez la jeune rate, une sévère restriction alimentaire retentit de façon variée sur la vie sexuelle : retard de l'oestrus, étalement ou disparition du cycle. Cette expérimentation n'a pas encore été commencée sur les rats C.I.U.R.

Nous avons seulement constaté dans nos premiers essais de reproduction les points suivants :

- Les femelles C.I.U.R. accouplées avec des mâles C.I.U.R., testés eux-mêmes avec des femelles normales, donnent naissance à des foetus normaux en poids et en nombre.

- Cependant l'accouplement de ces animaux se trouve retardé de 3 à 6 semaines par rapport à celui des rats témoins.

Il semble que l'âge de l'accouplement soit plutôt fonction du poids que de l'âge réel.

II - Etude biométrique de la croissance de certains organes.

- Variation et réduction du poids des organes.

1° Réduction in-utéro

Le tableau n° I représente les réductions de poids du corps, du foie et du cerveau du rat C.I.U.R. et du rat témoin depuis un jour après la ligature jusqu'à la naissance. La réduction du poids corporel a été étudiée dans notre première partie, elle varie de 20 % à 39 % au moment de la naissance.

Chez les hypotrophiques, la diminution de poids porte d'une manière assez homogène sur tous les organes que nous avons étudiés.

On remarque que le foie est l'organe le plus touché chez le C.I.U.R.. Un jour après la ligature, il est déjà réduit de 16 % par rapport à son témoin. Trois jours après la ligature, la réduction atteint 63 %. Une exception apparait très nettement, celle du cerveau. Un jour après la ligature, la réduction n'est que de 5 %, à trois jours cette réduction est de 18 %. Le cerveau est partiellement épargné chez le rat hypotrophique.

Réduction chez le foetus (12 h avant la naissance)*

Sur la figure 7, on constate que le coeur reste après le cerveau l'organe le moins touché par la réduction

* Foetus de 20 j 1/2

Tableau I

EVOLUTION ET REDUCTION DU POIDS DU CORPS, DU FOIE ET DU CERVEAU CHEZ LES RATS C.I.U.R. ET LEUR TEMOIN, DEPUIS UN JOUR APRES LA LIGATURE JUSQU'A LA NAISSANCE.

		Poids corporel en g	Poids du foie en mg	Poids du cerveau en mg
1 j après la ligat. ns= 10	C	1,20 ± 0,06	77,86 ± 10,1	98,14 ± 6,03
	T	1,50 ± 0,14	92,70 ± 10,9	102,92 ± 3,74
		Réd : 20 %	Réd : 16 %	
2 j après la ligat. ns= 10	C	1,63 ± 0,11	95,30 ± 21,0	120,02 ± 7,52
	T	2,48 ± 0,12	174,04 ± 13,8	133,23 ± 8,07
		Réd : 34 %	Réd : 45 %	
3 j après la ligat. ns= 10	C	2,33 ± 0,34	116,8 ± 33,6	138,3 ± 8,04
	T	3,75 ± 0,22	311,8 ± 46,2	169,6 ± 5,85
		Réd : 38 %	Réd . 63 %	Réd : 18 %
4 j après ns= 10	C	3,36 ± 0,60	183,0 ± 44	102,0 ±13
	T	5,34 ± 0,75	350,0 ± 32	121,0 ±17
		Réd : 37 %	Réd : 48 %	Réd : 16 %
Naissance ns= 10	C	4,14 ± 0,86	152,7 ± 40	207,8 ±20
	T	6,71 ± 0,69	302,3 ± 40	249,1 ±30
		Réd : 38 %	Réd : 49 %	Réd : 16 %
24 h ns= 10	C	4,46 ± 0,83	175,4 ± 34	251,5 ±11
	T	7,27 ± 0,55	288,2 ± 33	293,9 ±10
		Réd : 39 %	Réd : 39 %	Réd : 14 %

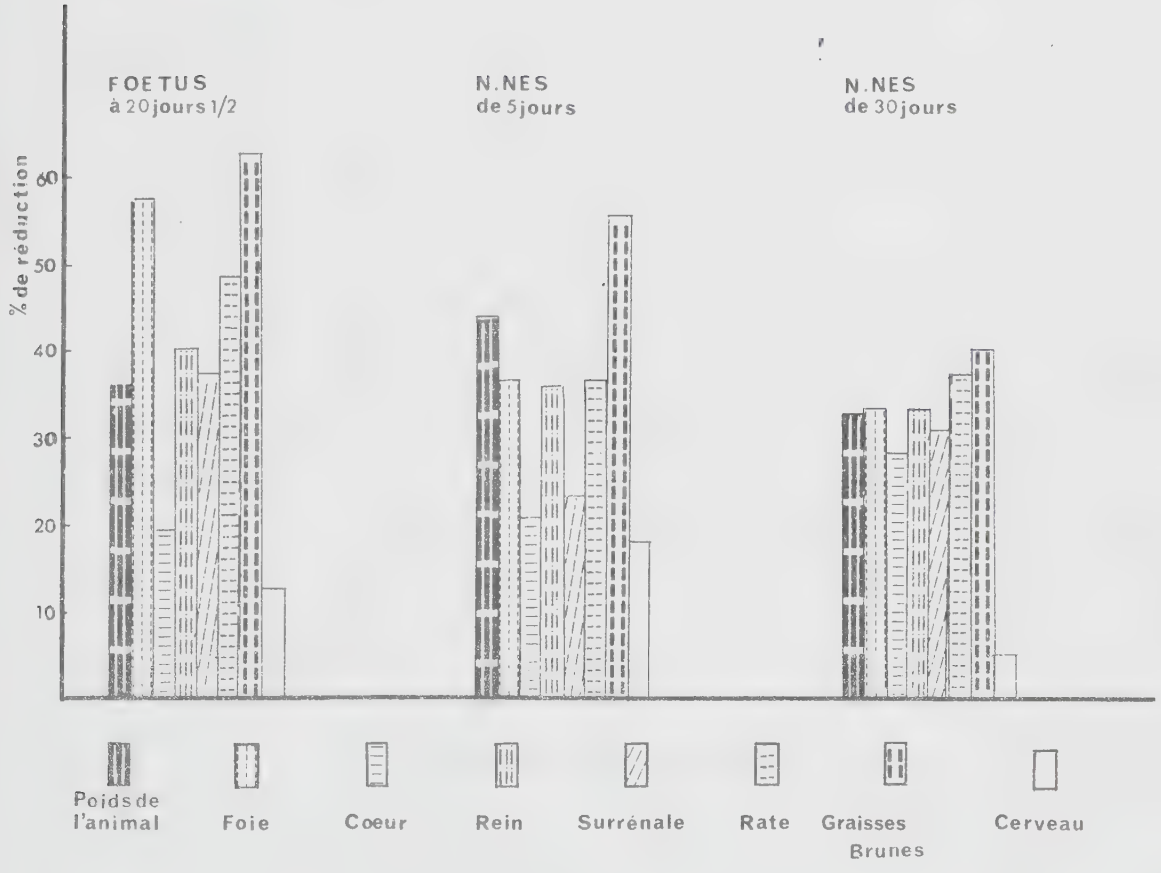
C = C.I.U.R.

T = Témoin

Réduction % du poids corporel et du poids de quelques organes chez le rat Ciur par rapport au rat témoin à differents ages

— Fœtus (4 jours aprés la ligature) — Fig - 7

— Nouveau-nés de 5 jours et de 30 jours



de poids (18 %). Le poids du corps, des reins et des surrénales présente une réduction de 40 %. La rate et le foie sont très atteints par l'hypotrophie (50 %). La diminution du poids des graisses brunes est également importante : soit 62 % juste avant la mise bas. Tableau II.

Comme nous le décrivons sur le tableauIII, le rapport poids du foie/poids du corps est abaissé de presque 1/3 chez le rat C.I.U.R. De même, le rapport poids des graisses brunes/ poids du corps est diminué de moitié chez les mêmes animaux. Tableau II

Par contre, les rapports poids du cerveau/poids du corps et poids du cerveau/poids du foie sont nettement plus élevés chez les rats hypotrophiques. Tableau III.

3° Réduction à cinq jours et à trente jours.

Sur la figure 7, on a regroupé les pourcentages de réduction des organes à des stades différents de leur développement.

Réduction à cinq jours de vie. La réduction du poids du corps atteint le maximum soit 44 % en moyenne. Par contre, le pourcentage de réduction du foie diminue jusqu'à 38 %, comme d'ailleurs celui de la rate et du rein. La masse du tissu adipeux brun demeure très diminuée (56 %) chez les rats C.I.U.R. A cet âge, le pourcentage de réduction du cerveau augmente légèrement.

Tableau II

EVOLUTION DU POIDS, ET REDUCTION DU TISSU ADIPEUX BRUN EN FONCTION DE L'AGE CHEZ LE RAT C.I.U.R. ET LE TEMOIN.

AGE	POIDS DES GRAISSES BRUNES en mg		REDUCTION %	* P graisses brunes / Poids corps x 100	
	C.I.U.R.	TEMOIN		C.I.U.R.	TEMOIN
Foetus - 12 H	n = 10 13,18 ± 4,39	n = 12 34,25 ± 5,68	62	3,92	6,41
1 J	n = 16 30;75 ±10,14	n = 15 61,46 ±12,29	50	6,89	8,43
2 J	n = 5 39,6 ±15,3	n = 5 85,2 ±27,7	53	7,58	10,93
5 J	n = 8 34,17 ±10,30	n = 9 77,25 ± 9,93	56	4,01	5,85
10 J	n = 7 82,14 ±19,35	n = 7 129,14 ±22,35	36	4,85	5,18
15 J	n = 3 77,33 ±13,06	n = 3 149,66 ±30,68	48	3,18	4,45
21 J	n = 5 132,68 ±31,73	n = 5 217,16 ±31,54	39	3,57	4,27
35 J	n = 5 131,6 ±22,18	n = 6 219,00 ±58,94	40	1,43	1,65

* Poids des graisses brunes rapportés au poids corporel.

Tableau III

POIDS DU FOIE ET DES HEMISPHERES CEREBRAUX (H.C.) RAPPORTES AU POIDS DU CORPS ET POIDS DES HEMISPHERES CEREBRAUX RAPPORTE AU POIDS DU FOIE AU COURS DU DEVELOPPEMENT.

AGE		$\frac{P.\ foie}{P.\ corps} \times 100$	$\frac{P.\ H.C.}{P.\ corps} \times 100$	$\frac{P.\ H.C.}{P.\ foie} \times 100$
Foetus - 12 H n = 12	CIUR	5,22	3,0	55
	Témoin	6,55	2,2	33
2 J n = 10	CIUR	3,83	2,8	74
	Témoin	3,89	2,3	59
5 J n = 11	CIUR	3,55	3,1	88
	Témoin	2,46	2,4	69
10 J n = 10	CIUR	3,80	3,4	107
	Témoin	2,62	2,6	99
15 J n = 10	CIUR	3,23	2,7	84
	Témoin	3,09	2,1	72
20 J n = 11	CIUR	3,87	2,0	54
	Témoin	3,97	1,6	42
30 J n = 10	CIUR	4,58	1,5	25
	Témoin	4,62	0,9	19

Tableau IV

EVOLUTION DU POIDS DU FOIE ET DES PROTEINES HEPATIQUES CHEZ LES RATS C.I.U.R. ET LES TEMOINS EN FONCTION DE L'AGE.

AGE	N de rats	POIDS DU FOIE EN g		PROTEINES HEPATIQUES mg/g foie frais	
		C.I.U.R.	Témoins	C.I.U.R.	Témoins
Foetus - 12 H	12	0,149 ± 0,01	0,369 ± 0,06	110 ± 19	113 ± 15
Naissance	10	0,152 ± 0,04	0,302 ± 0,04	132 ± 14	142 ± 15
1 J	11	0,175 ± 0,03	0,288 ± 0,03	132 ± 17	143 ± 23
2 J	10	0,200 ± 0,03	0,304 ± 0,03	138 ± 8	146 ± 16
3 J	10	0,213 ± 0,05	0,322 ± 0,08	146 ± 18	157 ± 29
5 J	11	0,276 ± 0,06	0,441 ± 0,09	161 ± 19	175 ± 20
10 J	10	0,445 ± 0,16	0,711 ± 0,26	158 ± 8	167 ± 11
21 J	11	1,439 ± 0,39	2,022 ± 0,30	163 ± 17	168 ± 7
30 J	10	3,310 ± 0,66	4,445 ± 0,73	182 ± 20	182 ± 16

Le rapport du poids du foie/poids du corps, bas chez le foetus C.I.U.R., s'élève chez ces animaux avant cinq jours de vie. En effet, nous avons constaté, à cette période, que le poids du foie du rat C.I.U.R. variait peu, alors que chez le rat témoin de même âge, la chute de poids était très nette. Tableaux III et IV.

Ces variations de poids sont significatives. La diminution du poids du foie chez le rat normal après la naissance a été décrite par Oliver et Ballard (52). On ne la retrouve pas chez le rat hypotrophique. Figure 8.

Le rapport poids des graisses brunes/poids du corps reste encore bas chez le rat C.I.U.R. comparativement au rat témoin. Tableau II.

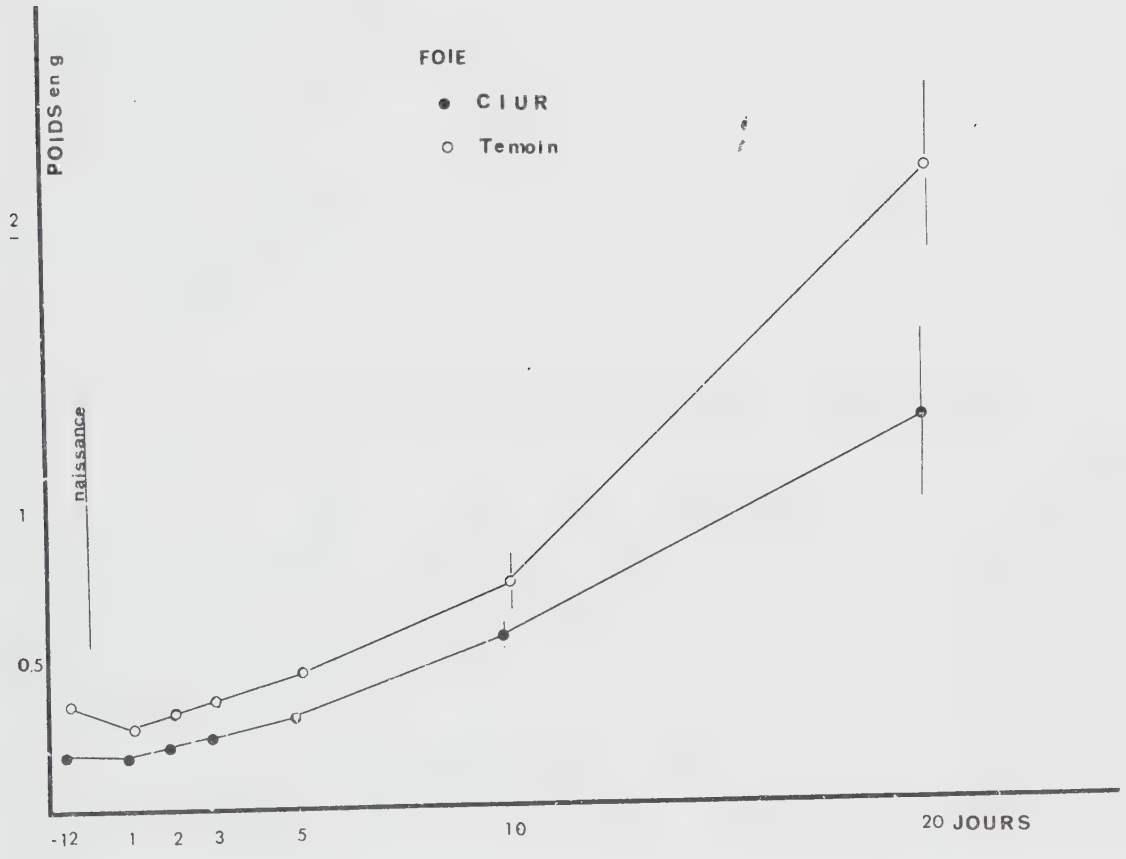
Les rapports poids du cerveau/poids du corps et poids du cerveau/poids du foie demeurent toujours plus élevés chez les rats C.I.U.R. que chez les témoins. Tableau III.

Réduction à trente jours. Au moment du sevrage, le taux de réduction de tous les organes se stabilise autour de 30 %. Ce taux se maintient jusqu'à l'âge adulte. Seul le cerveau reprend sa place privilégiée, la réduction étant de 5 % environ. Figure 7.

Vers 30 jours, les valeurs des différents rapports pondéraux étudiés pendant le développement des rats C.I.U.R. se rapprochent sensiblement des valeurs des rats témoins. Tableaux II et III.

Evolution péri-natale du foie depuis un jour ante partum jusqu'à 20 jours de vie

-Fig-8



III - Variation de certains constituants biochimiques dans le foie et le cerveau au cours du développement chez le rat C.I.U.R. et le témoin.

Ne pouvant analyser en détail tous les organes au cours du développement, nous avons choisi deux organes qui se comportent différenmment vis-à-vis du ralentissement de la croissance intra-utérine. Le foie qui est particulièrement touché dès la ligature, et ce jusqu'à l'âge ádulte, et le cerveau qui semble épargné partiellement par la restriction de l'apport sanguin.

A - Etude de certains constituants dans le foie.

Dans le foie du foetus C.I.U.R., les concentrations des protéines (Tableau IV) de l'ARN et de l'ADN sont semblables (Tableau V). Il en est de même pour les lipides totaux, 4,55 % pour le rat C.I.U.R., et 4,89 % pour le rat témoin.*

On note cependant que la teneur en ADN total est très réduite chez le C.I.U.R. : 0,75 mg/g, contre 1,48 mg/g chez le témoin.

Au cours de cette période, il existe une grande variabilité de la teneur en ADN. Nous en discuterons plus loin.

* Résultats fragmentaires (cette étude est en cours pour les autres stades du développement).

Tableau V

TAUX MOYEN DE L'ADN, DE L'ARN, DE L'ADN TOTAL ET DU RAPPORT ARN/ADN DANS LE FOIE DES RATS C.I.U.R. ET TEMOINS EN FONCTION DE L'AGE.

AGE	ADN mg/g de Foie		ARN mg/g de Foie		ADN total		ARN / ADN	
	CIUR	TEMOIN	CIUR	TEMOIN	CIUR	TEMOIN	CIUR	TEMOIN
Foetus - 12 H	4,16 ±1,12	4,23 ±1,08	7,87 ±0,92	7,39 ±1,30	0,79 ±0,45	1,48 ±0,40	1,98 ±0,41	1,80 ±0,35
1 J	4,44 ±0,51	4,56 ±0,74	9,20 ±0,96	9,37 ±0,79	0,79 ±0,23	1,26 ±0,27	1,86 ±0,63	2,09 ±0,37
2 J	3,45 ±1,28	5,06 ±1,38	9,09 ±1,23	9,41 ±1,07	0,66 ±0,31	1,49 ±0,52	2,22 ±0,58	1,79 ±0,37
3 J	4,10 ±1,09	5,23 ±1,47	9,32 ±1,70	9,125 ±1,36	0,85 ±0,18	1,96 ±0,61	2,02 ±0,55	1,73 ±0,33
5 J	5,08 ±0,30	5,22 ±0,25	9,88 ±0,41	9,68 ±0,42	1,54 ±0,22	2,43 ±0,04	1,88 ±0,08	2,01 ±0,38
10 J	4,12 ±1,7	4,47 ±0,95	8,45 ±0,69	8,29 ±0,92	2,41 ±0,79	3,21 ±1,25	2,80 ±0,86	2,53 ±0,70
21 J	3,57 ±0,44	3,34 ±0,32	8,59 ±1,02	8,69 ±0,96	4,74 ±1,36	6,98 ±0,70	2,36 ±0,14	2,60 ±0,27
30 J	2,54 ±0,51	2,59 ±0,51	9,21 ±1,31	8,80 ±1,03	8,49 ±2,87	11,58 ±3,07	3,62 ±0,91	3,39 ±0,77

CIUR = Croissance intra-utérine ralentie

TEMOIN = Rat de la même portée

± = Déviation standard

n = 10 animaux

Tableau VI

EVOLUTION DU RAPPORT $\frac{\text{POIDS}}{\text{ADN}}$ ET $\frac{\text{PROTEINES}}{\text{ADN}}$ DANS LE FOIE ET LES HEMISPHERES CEREBRAUX (H.C.) CHEZ LE RAT C.I.U.R. ET LE RAT TEMOIN EN FONCTION DE L'AGE.

	$\frac{\text{Poids}}{\text{ADN}}$ (foie)		$\frac{\text{Proteines}}{\text{ADN}}$ (foie)		$\frac{\text{Poids}}{\text{ADN}}$ (HC)		$\frac{\text{Proteines}}{\text{ADN}}$ (HC)	
	C	T	C	T	C	T	C	T
FOETUS	254 ± 72	251 ± 71	30,33 ± 8,73	30,65 ±13,24	149 ± 20	157 ± 10	9,44 ±2,60	10,14 ±1,46
6 H	/		/		158 ± 20	166 ± 14	10,12 ±1,92	12,71 ±4,27
24 H	229 24	224 ± 39	28,60 ± 4,90	30,85 ± 5,54	/		/	
48 H	362 ±133	236 ± 95	42,11 ±13,9	29,16 ± 8,17	/		/	
78 H	269 ± 7	203 ± 54	38,85 ±19,48	33,21 ±12,71	/		/	
5 J	196 ± 11	189 ± 8	32,89 ± 1,11	33,14 ± 2,45	307 ± 14	314 ± 33	17,28 ± 2,56	19,12 ± 3,14
10 J	260 ± 78	265 ±108	41,42 ±12,81	39,59 ±10,73	511 ± 60	534 ± 87	33,40 ±11,80	35,00 ± 9,99
15 J	/		/		610 ± 44	624 ± 44	53,97 ± 7,9	58,68 ± 4,63
21 J	282 ± 36	300 ± 27	46,84 ± 5,13	50,66 ± 4,88	588 ± 36	647 ± 59	51,5 ± 9,45	60,57 ±11,25
30 J	399 ± 77	398 ± 70	71,30 ±13,04	72,45 ±15,18	662 ± 75	642 ± 51	56,57 ± 9,94	58,78 ± 9,46

n = 10 animaux par âge

A l'âge de deux jours, le rapport Protéines/ADN est sensiblement plus élevé chez les hypotrophiques. Tableau VI.

La concentration des protéines dans le foie est légèrement inférieure chez le C.I.U.R. au cours des 10 premiers jours de vie. (Au moment du sevrage, les taux sont identiques) Tableau IV.

L'évolution de la quantité d'ADN total pendant la période d'allaitement est parallèle à l'évolution du poids du foie. Tableau V.

Après le sevrage, les taux d'ADN, d'ARN et des protéines sont similaires dans les deux catégories d'animaux. Le rapport protéines/ADN est le même dans le foie des hypotrophiques et des témoins.

B - Etude de certains constituants dans le cerveau.

Le cerveau est partiellement épargné par le retard de croissance intra-utérine comme nous l'avons vu plus haut.

Pour ce travail, nous n'avons pas prélevé la totalité du cerveau. Les hémisphères cérébraux seuls ont été disséqués.

Chez le foetus, la composition des hémisphères cérébraux ne fait pas apparaître de modification du taux d'ADN. On ne note aucune différence dans la teneur en eau et en protéines et dans le taux des lipides totaux, des phospholipides et du cholestérol. Tableaux VII et VIII.

Tableau VII

EVOLUTION DU POIDS FRAIS ET DU POIDS SEC DES HEMISPHERES CEREBRAUX (H.C.) EN FONCTION DE L'AGE CHEZ LE C.I.U.R. ET SON TEMOIN. DOSAGE DES PROTEINES ET DE L'ADN DANS LE TISSU FRAIS.

AGE	N.de rats	Poids g H.C.	Poids sec%	Protéines mg/g	ADN mg/g
Foetus - 12 H	CIUR 13	0,102 ± 0,013	11,48	67 ± 17,5	6,81 ± 1,16
	Témoin 12	0,121 ± 0,018	11,43	72 ± 10	6,74 ± 0,90
2 J	CIUR 11	0,148 ± 0,015	12,49	76 ± 7,0	4,50 ± 0,83
	Témoin 11	0,181 ± 0,020	12,49	71,6 ± 5,5	4,15 ± 0,18
5 J	CIUR 8	0,267 ± 0,033	11,76	57,6 ± 7,0	3,26 ± 0,15
	Témoin 7	0,325 ± 0,047	11,64	61 ± 5,4	3,21 ± 0,32
10 J	CIUR 11	0,581 ± 0,095	12,43	68,6 ± 15,7	2,05 ± 0,25
	Témoin 11	0,654 ± 0,131	12,70	67,4 ± 13,9	1,91 ± 0,27
15 J	CIUR 15	0,664 ± 0,102	15,60	88 ± 10,8	1,64 ± 0,11
	Témoin 13	0,750 ± 0,060	15,78	92 ± 7,4	1,61 ± 0,12
20 J	CIUR 7	0,778 ± 0,038	16,80	84 ± 11,9	1,69 ± 0,21
	Témoin 8	0,850 ± 0,091	17,30	92 ± 9,4	1,62 ± 0,23
30 J	CIUR 9	0,838 ± 0,080	21,10	88 ± 10	1,50 ± 0,17
	Témoin 9	0,882 ± 0,085	21,40	89 ± 10	1,53 ± 0,14

Tableau VIII

COMPOSITION LIPIDIQUE DES HEMISPHERES CEREBRAUX

Age	Lipides totaux mg%mg de tissu frais		Phospholipides mg P/g de tissu frais		Cholestérol mg%mg de tissu frais	
	CIUR	TEMOIN	CIUR	TEMOIN	CIUR	TEMOIN
Foetus	3,96 ±0,28	3,93 ±0,38	0,785 ±0,03	0,783 ±0,02	0,346 ±0,043	0,353 0,031
24 H	4,57 ±0,37	4,37 ±0,65	0,903 ±0,09	0,909 ±0,17	0,380 ±0,069	0,365 0,041
5 J	4,75 ±0,36	5,08 ±0,38	1,013 ±0,09	0,976 ±0,09	0,410 ±0,017	0,426 ±0,051
10 J	4,86 ±0,31	5,18 ±0,36	0,976 ±0,26	1,017 ±0,13	0,436 ±0,118	0,464 ±0,090
15 J	6,38 ±0,47	6,19 ±0,50	1,406 ±0,50	1,243 ±0,35	0,728 ±0,277	0,646 0,207
3 sem.	6,09 ±1,00	6,94 ±0,17	1,594 ±0,73	1,694 ±0,48	0,802 ±0,336	0,850 0,248
5 sem.	7,83 ±0,94	8,08 ±0,64	1,639 ±0,59	1,578 ±0,40	0,960 ±0,361	0,890 ±0,256

n = 10 animaux par âge

Au cours du développement, nous observons une différence de poids toujours faible. Le taux des protéines et d'ADN restent identiques. Les lipides totaux, les phospholipides et le cholestérol donnent des résultats sensiblement identiques dans les deux groupes d'animaux.

C - Autres organes.

Dans le rein, la teneur en eau, en fonction de l'âge ne présente pas de grande différence entre le rat C.I.U.R. et le témoin, sauf pendant les six premières heures de vie, où cette différence est significative. Les taux de protéines restent similaires dans les deux groupes d'animaux.

Dans le tissu adipeux brun, la teneur en eau est sensiblement identique chez le rat C.I.U.R. et le rat témoin.

DISCUSSION

La restriction du flux sanguin instituée les derniers jours de la gestation, provoque un déficit global de tous les éléments nutritifs fournis au foetus, sans perturber apparemment l'intégrité du métabolisme maternel . Cette restriction, par contre, a des répercussions très nettes sur le poids du corps et des organes du rat nouveau-né, comme l'ont établi nos résultats.

Récemment Myers et coll (53) ont adapté la technique de Wigglesworth au singe Rhésus. Hobel et coll (54) ont également réalisé une hypotrophie par ligature de l'artère ombilicale au 90e jour de la gestation chez la brebis.

Ces auteurs trouvent que le poids corporel et les organes des singes et des agneaux sont réduits à la naissance dans les mêmes proportions que ceux des rats C.I.U.R. de notre élevage.

Par un régime pauvre en protéines, Zeman (55) obtient chez la rate des résultats similaires. Bien que cette restriction soit poursuivie pendant toute la durée de la gestation, l'hypotrophie n'est sensible chez le foetus que les 4 derniers jours avant la mise bas. Ceci correspond au moment où nous pratiquons la ligature des vaisseaux utérins.

Il est intéressant de constater que les résultats trouvés dans notre laboratoire sont généralement en accord avec ceux décrits par d'autres équipes utilisant des méthodes différentes ou opérant sur d'autres espèces.

Pond (28) trouve cependant chez la truie un effet modéré de la restriction protéique sur la croissance des foetus. Il semble dans ce cas que les besoins azotés nécessaires au développement des porcelets soient satisfaits en priorité par la mère.

24 h après la ligature de l'artère et de la veine utérine, nous observons déjà une réduction de 20 % du poids du foetus. Cette réduction augmente progressivement jusqu'à la naissance.

Après la naissance, le poids corporel des animaux hypotrophiques demeure nettement diminué par rapport aux rats témoins de même âge.

C'est vers quatre jours de vie post-natale que nous observons la plus grande réduction de poids. La morphologie et le comportement même des animaux C.I.U.R. diffèrent de ceux des témoins. Leur taille est réduite, leur démarche mal assurée, l'apparition du pelage est tardif et il reste peu fourni souvent bien après le sevrage. A l'âge adulte, les rats C.I.U.R. présentent encore 30 % de réduction du poids.

L'évolution de la courbe de croissance des C.I.U.R. est parallèle à celles des témoins. En effet, si l'on exprime le gain de poids journalier des animaux C.I.U.R. et témoin par rapport au poids initial, on constate que la croissance s'éffectue sensiblement au même rythme. Cependant, nous avons remarqué dans notre élevage, deux catégories d'animaux C.I.U.R.: ceux dont le poids moyen est d'environ 3,2 g à la naissance et ceux qui pèsent autour de 4,2 g (moyenne $4,2 \pm 0,86$). Pour les rats les plus petits, l'écart pondéral a tendance à s'accentuer au cours du développement.

Nous avions supposé qu'à la naissance, la débilité des animaux hypotrophiques les rendait moins aptes que leurs témoins à absorber des quantités de lait suffisantes pour combler leur retard de croissance. Dans nos dissections, nous avons rarement trouvé des rats C.I.U.R. avec un estomac vide. Lorsque la durée de l'allaitement est prolongée en laissant la mère avec ses petits, 35 jours après la mise bas, on constate que l'estomac des C.I.U.R. contient encore du lait. Cela représente un double handicap ; les rats hypotrophiques s'habituent mal à une nourriture solide et le moment où ils ingèrent une alimentation plus équilibrée que le lait est retardé. De plus, existe-t-il pendant l'allaitement une compétition au sein de la portée, les témoins dérivant à leur profit le lait

maternel ? Les animaux mis dans des conditions d'allaitement particulièrement favorables : c'est-à-dire dans des portées ne comprenant que 2 ou 3 animaux, n'ont jamais acquis un poids comparable à celui de leurs témoins. On pourrait envisager chez les rats C.I.U.R., une diminution possible de la sollicitation à la mamelle, comme cela a été constaté chez le porcelet hypotrophique. Parallèlement à cette diminution, on remarque quelquefois que la mère délaisse les animaux débiles de la portée.

Zeman (56) note que des rats normaux élevés dans des portées réduites en nombre (4 rats) accusent un gain de poids net par rapport aux rats normaux élevés dans des portées comprenant 8 animaux. En effet, les animaux nés de mères dénutries, puis élevés dans des portées réduites en nombre accusent rapidement un gain de poids net. De même, les animaux sous-alimentés à des moments différents de leur développement présentent un poids corporel comparable à celui de leurs témoins lorqu'ils sont nourris ad libitum . Par contre, chez les rats C.I.U.R., on ne constate, à aucun moment, un début de réhabilitation.

Avant la période de sevrage, il est difficile de déterminer de façon exacte la prise d'aliments des rats . Certains auteurs ont essayé de gaver leurs animaux à l'aide de sondes gastriques (57). Le procédé nous parait difficile

à appliquer dans notre expérimentation. Par contre, le contrôle de la prise de nourriture après le sevrage s'avère possible. Nous avons alors constaté que les animaux hypotrophiques consomment par rapport à leur poids plus de biscuits que les rats témoins de même sexe.

Mais en dépit de cette prise de nourriture plus importante, la différence de poids reste significative. Lee et Chow (58) ont diminué de 50 % la ration globale offerte à des rates pendant toute la période de la gestation et de la lactation. Après le sevrage, à l'âge de 21 jours, les animaux mâles sont nourris, ad libitum jusqu'au moment de l'expérimentation. Ces auteurs mesurent l'efficacité de la nourriture à 3, 6, 14 et 20 mois. Ils trouvent une consommation de nourriture supérieure par unité de poids corporel chez les rats nés de mères sous-alimentées. Il semble que l'efficacité de la nourriture est moindre chez ces animaux. Ils constatent chez ces mêmes rats, à l'âge de 10 mois, un déséquilibre de l'excrétion azotée. De plus, Zeman (56) a observé chez des rats, nés de mères sous-alimentées pendant la durée de la gestation des altérations de la paroi intestinale. On pourrait envisager chez les rats C.I.U.R. au niveau de la muqueuse intestinale des modifications dans les villosités et dans le transit, ce qui diminuerait la capacité d'absorption et rendrait moins efficace la nourriture ingérée. Une étude

de ces modifications pourrait être réalisée dans une expérimentation ultérieure.

L'étude du rapport du poids des organes au poids du corps, fait apparaître chez le C.I.U.R., des valeurs supérieure au témoin pour le coeur et pour le cerveau et des valeurs inférieures pour le foie et les autres organes.

Le cerveau semble donc peu touché par l'hypotrophie, son poids en valeur relative étant très augmenté par rapport au poids du corps. Cette constatation explique un fait bien connu, la conservation du volume du cerveau chez l'hypotrophique. C'est pourquoi, Gruenwald (59) fait du rapport poids du cerveau/ poids du corps un des critères de l'hypotrophie.

Nous avons étudié particulièrement certains constituants du foie et du cerveau , organes qui réagissent de manière opposée à la restriction de l'apport sanguin.

Chez le foetus, prélevé par césarienne, la veille de la naissance, on constate un taux de protéines hépatiques identiques dans les deux catégories d'animaux. La teneur en eau* est légèrement plus élevée chez les rats C.I.U.R. (P=0,05)

* Résultat fragmentaire communiqué par un chercheur du laboratoire (étude en cours pour les autres stades du développement)

La concentration du glycogène hépatique est diminuée de façon significative chez le rat hypotrophique. Nous expliquerons ce point particulier dans la deuxième partie de ce travail.

Nous n'avons pas remarqué de modifications dans les lipides totaux.

Les taux d'ARN et d'ADN, exprimés par unité de poids frais d'organe présentent une grande variabilité et ne sont pas sensiblement différents chez le rat C.I.U.R. et le témoin. Le rapport ARN/ADN qui reflète la capacité de synthèse cellulaire est similaire dans nos deux séries. Le rapport protéines/ADN est également identique. En effet, Leblond (60) a montré que les noyaux diploïdes des cellules de rat avaient un contenu constant en ADN. Donc, on peut estimer que la taille des cellules n'est pas modifiée à ce stade du développement. Par contre, l'ADN total des rats C.I.U.R. est abaissé de façon significative. La réduction de la masse hépatique serait due, par conséquent, à une diminution du nombre de cellules. Cette diminution du nombre de cellules laisserait supposer une baisse de la multiplication cellulaire. En effet, dans notre laboratoire, Roux (61) a constaté que la vitesse d'incorporation de la ^{14C}Thymidine dans l'ADN du foie des nouveau-nés C.I.U.R. au moment de la mise bas se trouve ralentie.

Cette diminution de la masse hépatique du rat C.I.U.R. est bien due à une réduction du nombre des hépatocytes. En effet, 12 h avant la naissance, Larroche (62) a compté les foyers hématopoïétiques dans le foie des rats C.I.U.R., témoins et normaux. A cet stade, la proportion est identique dans les deux catégories d'animaux.

Après la naissance, Gautier et Léonard (63) et Nagel (64) ont étudié l'activité erythropoïétique du foie du rat au cours du développement et trouvé que ces cellules représentent encore 40 % de la population cellulaire jusqu'à 4 jours de vie post-natale. Contrairement à leurs résultats, Larroche (62) dans notre laboratoire a constaté une chute de 50 % de ces cellules les 12 premières heures de vie. A 24 h et à 78 h, cette baisse est plus importante dans le foie des rats C.I.U.R. comparés aux rats témoins et normaux. (différence statistiquement significative). La grande variabilité de taux d'ADN et l'augmentation du rapport protéines/ADN entre 2 et 5 jours de vie chez le C.I.U.R., pourrait être liée en partie aux variations importantes des cellules hématopoïétiques. Pontonnier (65) signale aussi une diminution de la lignée érythroblastique chez les nouveau-nés issus de lapines soumises à l'oxygène hyperbare pendant la gestation.

A 48 h de vie, la teneur en eau du foie est plus faible chez les rats C.I.U.R.*, de même le taux de protéines est abaissé chez ces animaux comparativement à leur témoin.

Après cinq jours de vie post-natale, l'évolution des différents constituants cellulaires ne présente pas de modification. L'augmentation du taux d'ARN hépatique suit l'augmentation du taux d' ADN. Le rapport ARN/ADN est du même ordre de grandeur chez le C.I.U.R. et le témoin, de la naissance à l'âge adulte. Zeman (56) trouve ce rapport diminué dans le foie des rats nés de mères sous-nutries pendant toute la gestation ; ce qui frappe, ce sont les valeurs élevées de ce rapport chez les témoins que nous ne retrouverons pas dans notre expérimentation.

Nos résultats corroborent ceux trouvés par Ballard (66) et Winick (67).

La multiplication cellulaire semble s'effectuer de façon normale au cours du développement, seul le déficit acquis avant la naissance se prolonge jusqu'à l'âge adulte. Après la naissance, l'augmentation de l'ADN se fait à la même vitesse chez le C.I.U.R. et le témoin.

* Résultats fragmentaires

Parallèlement à l'étude de quelques constituants cellulaires hépatiques, nous avons suivi l'évolution de ces mêmes constituants dans le cerveau des rats C.I.U.R. et témoins.

Chez le foetus, nous avons tout d'abord prélevé le cerveau dans sa totalité. On constate une baisse de l'ADN total, mais pour une réduction d'environ 14 %, l'ADN total n'est réduit que de 5,8 %. La diminution du nombre des cellules nerveuses apparaît moins importante que ne le laissait prévoir la réduction du poids frais. Zamenhoff (30) en pratiquant une diète plus sévère, qui commence pour les femelles un mois avant l'accouplement et se poursuit pendant la gestation, obtient également dans le cerveau total de ces animaux sous-nutris, une diminution du nombre des cellules nerveuses et du taux de protéines.

Par la suite, nous avons toujours dosé les différents constituants uniquement dans les hémisphères cérébraux. Dans ces conditions, nous n'observons aucune modification du poids et de l'ADN total entre les deux catégories d'animaux. Les hémisphères cérébraux semblent donc peu touchés par l'hypotrophie. (Les variations les plus marquées étant toujours

varient d'une région à l'autre (68).

La malnutrition affecte donc ces régions d'une façon différente selon le moment où la sous-nutrition est appliquée.

Par conséquent, si la sous-nutrition est instituée avant la naissance ou pendant les tout premiers jours de vie, qui représentent une période critique pour le rat (la division cellulaire est très active : phase d'hyperplasie), (71) on crée un déficit permanent dans le nombre des cellules. Le retard de croissance devient alors irréversible.

Par contre, les effets de la malnutrition au moment du sevrage sont moindres. Seule la taille des cellules se trouve modifiée (phase d'hypertrophie).

A ce stade seulement, les facultés de réhabilitation semblent possibles si les animaux sont mis dans des conditions alimentaires favorables (72) (73) (56) (Winick-Chow-Zeman)

L'ouverture des yeux est précoce chez le C.I.U.R. Ce signe d'évolution a été systématiquement étudié, comme le montrent nos résultats. Le phénomène d'ouverture des yeux nous paraît intéressant, car il serait lié au développement du système nerveux central.

CONCLUSION

La restriction du flux sanguin établie en fin de gestation chez la rate, provoque une réduction du poids et de la taille du rat nouveau-né. Les organes réagissent à ce stress par une diminution du nombre des cellules ; celle-ci est variable suivant le stade de la différenciation des organes.

Le déficit du nombre de cellules constitue un phénomène irréversible dans notre expérimentation. C'est pourquoi, malgré une vitesse de croissance analogue, les animaux C.I.U.R. ne rattrapent jamais le poids de leurs témoins

Parmi les organes étudiés, c'est le foie qui parait essentiellement touché. On sait (74) (75) (76) (77) que le glyco gène hépatique constitue la principale source d'énergie dont dispose l'animal naissant.

En effet, le rat nouveau-né est une espèce qui ne possède pas de tissu adipeux blanc pour faire face aux demandes d'énergie nécessaire au moment de son passage à la vie autonome. D'autre part, la seule réserve lipidique dont il dispose est constituée par les graisses brunes qui sont considérablement diminuées chez le rat C.I.U.R., comme nous l'avons décrit dans ce chapitre.

C'est pourquoi, il nous a paru important de mesurer les réserves en hydrates de carbone du rat C.I.U.R. à la période périnatale.

D'autre part, le glucose est l'aliment de choix utilisé par le cerveau. Le rapport poids du cerveau/poids du foie est augmenté chez le rat C.I.U.R. Il était donc intéressant d'explorer les principales voies métaboliques permettant de fournir le glucose au rat C.I.U.R. après la naissance.

Nous nous proposons d'étudier dans le chapitre suivant, l'évolution du glycogène hépatique et cardiaque, de la glycémie et le développement des principales enzymes de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse.

CHAPITRE II

I - Introduction

II - Matériel et Méthodes

III - Résultats :

I- Glycémie et acide lactique dans le sang total des Rats C.I.U.R. témoins et normaux au cours du développement.

II- Glycogène hépatique et cardiaque chez les Rats C.I.U.R., témoins et normaux au cours du développement.

III- Evolution au cours du développement de l'activité de certaines enzymes de la glycolyse et de la gluconéogenèse dans le foie des Rats C.I.U.R. et témoins.

IV - Discussion

V - Conclusion

INTRODUCTION

L'importante réduction de la masse hépatique constatée chez les rats "ayant subi un ralentissement de croissance intra-utérin", nous a conduit à préciser les conséquences de cette réduction sur les réserves hépatiques et sur les voies métaboliques de la glycogènolyse et de la gluconéogénèse aux périodes péri et post-natale.

En effet, à la naissance dans presque toutes les espèces animales, y compris l'homme, on observe une hypoglycémie transitoire (78 - 79 - 80). De nombreux auteurs (81 -82) ont signalé une hypoglycémie plus longue et plus profonde chez des enfants nés à terme, mais de faible poids. (enfants dysmatures).

Cette hypoglycémie peut avoir des répercussions dramatiques sur leur développement ultérieur et en particulier sur celui du cerveau (83 -84 - 85).

C'est pourquoi, nous avons choisi de suivre l'évolution de la glycémie et des réserves en hydrates de carbone chez l'animal C.I.U.R. pendant le développement.

Nous avons également étudié quelques enzymes de la glucogénolyse et la gluconéogénèse, en raison du rôle prépondérant qu'elles jouent dans le métabolisme du glucose et du glycogène à la période péri-natale.

De plus, l'apparition des enzymes de la néoglucogénèse est liée à des périodes critiques (naissance - sevrage) du développement. En particulier, elle correspond à la mise en route d'un certain nombre de sécrétions hormonales. Nous avons pensé que l'étude de l'évolution de ces enzymes, nous donnerait des indices sur les régulations hormonales du rat C.I.U.R.

MATERIEL ET METHODES

Choix des animaux :

Les animaux de souche Sherman sont sacrifiés à des stades différents de leur développement : foetus (12 heures avant la naissance), nouveau-né (après 22 jours de gestation), rats âgés de 6 - 12 - 24 - 48 - 72 heures, - 5 - 10 - 21 et 30 jours.

Prélèvements :

- Sang :

Dans le cas des foetus, on prélève le sang après avoir tué la mère par décapitation et extrait les foetus par césarienne.

Chez tous les autres animaux, jusqu'à l'âge de dix jours, le sang est prelévé à la pipette Pasteur héparinée, après incision profonde de l'aisselle. Après dix jours de vie, les animaux sont décapités. Le sang est recueilli dans des tubes héparinés ; il est utilisé tel quel pour les dosages sur le sang total, ou centrifugé à 8 000 t/min. Le plasma est prélevé et utilisé immédiatement ou congelé pour des dosages ultérieurs.

- Organes :

Les organes sont extraits le plus rapidement possible et mis immédiatement sur la glace. Ils sont pesés, dilacérés et homogénéisés à l'aide d'un appareil de Potter Elvehjem dans des milieux d'extraction variables selon les techniques.

I - Dosages de certains constituants dans le sang et les organes des rats C.I.U.R. et de leurs témoins.

A - Dosages effectués sur le sang total et le plasma.

1° La glycémie :

Méthode enzymatique de Hugget et Nixon (86).

La glucose oxydase (G.O.D.) catalyse l'oxydation du glucose selon l'équation suivante :

$$\text{Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow[\text{G.O.D.}]{} \text{acide gluconique} + H_2O_2$$

L'eau oxygénée formée au cours de cette réaction oxyde l'o-dianisidine en présence d'ions iodure et vanadate ; l'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la teneur initiale en glucose.

La spécificité de la méthode enzymatique n'exclut pas une interférence possible d'autres corps non glucidiques existants dans le milieu biologique. Fales et Russel (87) ont montré que certains corps réducteurs, cystéine, glutathion, acide ascorbique, acide urique, non éliminés par la déprotéinisation perchlorique entraient en compétition avec le chromogène (indicateur de réaction) et donnaient une erreur négative (88). Nous avons donc adopté la défécation au zinc, qui élimine l'erreur précédente, en mettant dans l'ordre suivant :

H_2O bi-distillée		0,24 ml
Sang total		0,05 ml
NADH	0,3 N	0,13 ml
$ZnSO_4$	5 %	0,13 ml

Le surnageant est prélevé et le dosage s'effectue alors selon la méthode à la glucose-oxydase.

2° Dosage de l'acide lactique dans le sang total.

Le lactate est dosé d'après la méthode de Hohorst et coll (89). La réaction est catalysée par la lactico-deshydrogénase (L.D.H.) selon l'équation suivante :

Lactate + NAD ————) pyruvate + NADH + H^+.

Le sang est déprotéinisé par l'acide perchlorique à 6 %, volume à volume.

Le surnageant clair est prélevé et l'on introduit successivement dans une cuve de quartz (1 cm) :

Tampon glycine	PH = 9	2,00 ml
Surnageant	-	0,100 ml
LDH	2 mg enzyme/ml	0,030 ml
NAD	0,027 M	0,200 ml

Le mélange est agité, et placé pendant une heure dans un bain-marie à 25° C, l'absorption est lue à 340 nm au spectrophomètre Beckman.

On donne les résultats en mg de lactate pour 100 mg de sang.

B - Dosages effectués sur quelques organes.
Dosage du glycogène hépatique et cardiaque (méthode de Caroll et coll (90).

Le glycogène du foie et du coeur est extrait à chaud (100° au bain-marie) par une solution d'acide trichlo-

acétique (T.C.A.) (91). On dose le glycogène par le réactif à l'anthrone.

Nous avons préféré la méthode d'extraction du glycogène par le T.C.A. à la méthode originale de PLÜGER car d'après les conclusions de Caroll et coll. l'extraction à la potasse à 30 % entraîne dans l'extrait, des hydrates de carbone autres que le glycogène. Cette microméthode permet de travailler sur des échantillons de foie, de l'ordre de 10 mg. L'organe est dilacéré, puis déprotéinisé à 100 ° pendant 15 minutes avec une solution de T.C.A. à 5 %, à laquelle on ajoute 100 mg de Ag SO_4 (pour précipiter les chlorures libres ou autres corps pouvant interférer). Après centrifugation de l'homogénat, nous introduisons dans un erlenmeyer :

surnageant clair	0,2 ml
H_2O bi-distillée	4,8 ml

Nous faisons couler à la burette en chute libre en agitant fortement, 10 ml de réactif à l'anthrone (0,2 g pour 100 ml SO_4H_2 concentré).

Après quelques minutes, une coloration verte se développe proportionnellement à la quantité de glycogène présent dans l'extrait. Les essais faits en triple exemplaires sont refroidis et passés au spectrophomètre Beckman chacun à 620 nm.

Une courbe standard de glycogène faite dans les mêmes conditions, nous permet de lire directement, les quantités de glycogène dans nos échantillons.

II - Mesures de certaines activités enzymatiques dans le foie des rats C.I.U.R. et témoins au cours du développement

A - Mesures basées sur la libération et le dosage du phosphore

1° Glucose-6-phosphatase.

2° Fructo 1 - 6 di-phosphatase.

B - Mesures basées sur les variations de densité optique provoquées par l'oxydo-réduction du NAD ou du NADP.

1° Lactico-deshydrogénase.

2° Glucose-6-phosphate deshydrogénase.

3° ATP citrate lyase.

4° Aspartate aminotransférase.

- Dosage de la glucose-6-phosphatase -

Technique modifiée par Swanson M.A. (92) .

glucose-6-phosphate + H_2O ———) glucose + PO_4

Principe :

On mesure le phosphore libéré par l'enzyme à l'aide de la technique de Machebocuf et Delsol (93).

L'extrait enzymatique est un homogénat de foie total à 10 % dans le milieu d'extraction (KCL ,EDTA ,$MgCl_2$)

L'essai contient :

G_6P de Na	0,05 M	0,2 ml
H_2O bi-distillée		0,1 ml
Homogénat de foie	10 %	0,2 ml

Le tube contenant ces réactifs est mis à incuber 15 minutes à 38°, on ajoute alors :

TCA	8 %	1 ml
H_2O bi-distillée		1 ml

On centrifuge 10 minutes à 3 000 t/min et le dosage du phosphore est effectué sur 2 ml de ce surnageant. Un tube témoin est fait dans les mêmes conditions : on remplace 0,2 ml de G6P par 0,2 ml H_2O.

Les résultats sont exprimés en mg de Pi libéré pendant 15 minutes par gramme de tissu frais.

- Dosage de la Fructose 1 - 6 Di-phosphatase (FD-Pase

Méthode adaptée d'après Underwood et coll (94)

Principe :

Fructose 1 - 6 di-phosphate $\xrightarrow[Mg\ ++]{FDP}$ Pi + fructose-6-phosphate + H_2O

On dose le phosphore libéré par la réaction. On prépare un extrait tissulaire par homogéinisation du foie dans le milieu de dispersion à raison de 100 mg/ml. On centrifuge à 25 000 t/min. Le surnageant contient la fructose di-phosphatase débarassée des autres phosphatases.

Dans un tube à essai, on met successivement :

Tampon tris/maleate	ph : 7,6	0,6 ml
$Mg\ SO_4$	0,005 M	0,1 ml
FDP	0,05 M	0,1 ml
H_2O bi-distillée		0,1 ml
Extrait tissulaire		0,1 ml

Deux tubes témoins sont faits, l'un sans substrat, l'autre sans extrait tissulaire.

La réaction débute par l'addition de l'enzyme. On porte au bain-marie à 38° pendant 20 minutes. On stoppe la réaction par l'addition de :

TCA	8 %	1 ml
H_2O bi-distillée		0,5 ml

On centrifuge alors 10' à 3000 t/minute. Le dosage du phosphore est effectué sur 2 ml du surnageant comme dans le cas de la glucose-6-phosphatase.

Les résultats sont exprimés en mg de Pi, libéré pendant 20 minutes par gramme de tissu frais.

- Dosage de la lactico-deshydrogenase dans les homogenats de foie -

Méthode adaptée d'après NIELANDS J.B. (95).

Principe :

Les déshydrogénases lactiques catalysent la réaction

Acide lactique + NAD ————) pyruvate + NADH

On mesure à 340 nm les variations de la densité optique dues à l'apparition du coenzyme réduit. L'homogénat est préparé à froid dans le milieu d'extraction de la glucose-6-phosphate deshydrogénase (voir ci-dessous) dilué à 10 %. On centrifuge à 25 000 t/min et on utilise le surnageant dilué au 1/20 pour la réaction.

On ajoute dans l'ordre :

Tampon glycine	0,1 M, pH 10	1,7 ml
Surnageant		0,1 ml
Solution NAD	2×10^{-2} M	0,1 ml

On lit la densité optique qui correspond au temps 0. On démarre la réaction avec :

Lactate de Na	0,5 M	0,1 ml

On suit immédiatement la réaction en faisant une lecture toutes les 15 secondes au spectrophomètre dans des cuves de 1 cm, pendant deux minutes. Un témoin est fait dans les mêmes conditions, en remplaçant le lactate de Na par 0,1 ml H_2O.

Les résultats sont exprimés en µ Moles de NAD réduit par gramme de tissu frais.

- Dosage de la Glucose-6-phosphate-deshydrogenase (G6PDH)-d'après la méthode de Cartier (96)

Principe :

L'équation de la réaction est :

$$G6P + NADP + H_2O \longrightarrow 6 \text{ phosphogluconate} + NADPH$$

On mesure le NADPH formé à 340 nm. L'extrait tissulaire est un homogénat de foie dans un milieu d'extraction comprenant : KCL-MgCl2 et EDTA à pH = 7. On centrifuge à 40 000 xg et à 0° . On utilise le surnageant ainsi obtenu pour la réaction. Il correspond à 100 mg de tissu frais par ml de solution. Le témoin et les essais sont faits dans un volume total de 3 ml.

Témoins.		Essais
1,3 ml	H_2O bi distillée	1,2 ml
1,5 ml	Tampon EDTA/TEA 10%	1,5 ml
0	NADP 0,015 M	0,1 ml
0	Extrait tissulaire	0,1 ml

On débute la réaction par :

0,2 ml	G6P - 0,05 M	0,2 ml

On suit la réaction au Beckman à 340 nm pendant 5 minutes.

Les résultats sont exprimés en µMoles de NADP réduit par gramme de tissu frais et par minute.

- Dosage de l'ATP Citrate Lyase -

d'après la méthode de Bartley W. et coll. (97)

Principe :

On suit à 340 nm l'oxydation du NADH par la malico-deshydrogénase pour mesurer l'oxaloacétate formé par l'ATP citrate lyase, selon l'équation :

$$\text{Citrate} + \text{ATP} + \text{COA} \xrightarrow{\text{enzyme}} \text{acetyl COA} + \text{oxaloacétate} + \text{ADP} + \text{Pi}$$

$$\text{Oxaloacétate} + \text{NADH} \xrightarrow[\text{malico-déshydrogénase}]{} \text{malate} + \text{NAD}$$

En général, la malico-deshydrogénase endogène suffit à démarrer la réaction.

L'extrait tissulaire est préparé à partir de 30 mg de foie, dans le milieu d'extraction (tampon tris, citrate Na, mercaptoethanol, $MgCl_2$), et l'homogénat est fait à 10 % ou à 30 %. On centrifuge une heure à 43 000 t/min. L'activité enzymatique est mesurée sur le surnageant. La répartition des réactifs se fait de la façon suivante dans la cuve d'essai:

Tampon tris	0,1 M	0,8 ml
Citrate de NA	0,2 M	
Mercaptoethanol	0,1 M	
$MgCl_2$	0,1 M	
Coenzyme A	0,1 M	0,1 ml
Extrait enzymatique		0,1 ml
Tampon tris	0,1 M	0,6 ml
NADH	$1,6 \times 10^{-3}$ M	0,1 ml

On agite et attend deux minutes que la solution se stabilise. On débute la réaction par l'introduction dans la cuve :

ATP	0,1 M	0,1 ml

Deux cuves sont préparées, l'une sans NADH, l'autre

sans coenzyme A. Les cuves sont soigneusement agitées pendant 30 secondes, on fait alors une première lecture qui correspond au temps 0, puis on suit pendant 5 minutes l'oxydation du NADH en faisant une lecture toutes les minutes.

Les résultats sont exprimés en Moles de NADH oxydé par minute et par gramme de tissu frais.

- Dosage de l'Aspartate amino-transferase -

d'après la méthode de Karmen et coll. (98)

Principe :

L'aspartate amino-transférase catalyse la réaction suivante :

Acide α ceto-glutarique + acide aspartique ⟶ acide glutamique + acide oxaloacétique.

On dose l'acide oxaloacétique formé en présence de NADH selon la réaction :

Acide oxalo-acétique + NADH $\xrightarrow{\text{malico deshydrogénase}}$ acide malique + NAD.

L'oxydation du coenzyme est proportionnelle à la quantité d'acide oxalo-acétique formé. Elle est mesurée par la diminution de l'absorption du NADH, au spectrophotomètre Beckman à 340 nm.

Le foie total est homogénéisé dans l'eau bi-distillée à une concentration de 10 %. La mesure de l'activité de l'aspartate amino-transférase a toujours été effectuée dans les mêmes délais (2 heures) et en maintenant l'homogénat dans la glace.

Pour le dosage enzymatique, on utilise la technique préconisée par Bhargava (99).

Dans une cuve de quartz de 1 cm de trajet optique nous introduisons

Aspartate de Na	0,4 M	1,0 ml
Oxoglutarate de Na	0,9 x 10^{-2} M	1,0 ml
Tampon phosphate disodique	0,1, H 7,5	0,8 ml
Extrait tissulaire	10 %	0,10 ml

On agite soigneusement le mélange, et on ajoute :

NADH	2 x 10^{-3}M	0,1 ml

Au bout de 30 secondes, on lit la densité optique dont la valeur correspond au temps 0. On continue ensuite les mesures toutes les 30 secondes, pendant une durée totale de 5 minutes. Les résultats sont la moyenne des trois essais. Pour chaque mesure on utilise trois mélanges servant de témoin : un essai sans NADH, un autre sans aspartate et un dernier sans oxoglutarate.

Les activités enzymatiques sont exprimées en µMoles de NADH oxydé par minute et par gramme de tissu frais, ou par mg de protéines.

Tableau I

TAUX ET DEVIATION STANDARD DU GLUCOSE SANGUIN EN FONCTION DE L'AGE CHEZ LE RAT C.I.U.R., LE TEMOIN ET LE RAT ISSU DE MERE NONOPEREE

AGE	C.I.U.R.	TEMOIN	NORMAL
Foetus -12H	n =18 0,28 ± 0,09	n =14 0,43 ± 0,17	n = 6 0,55 ± 0,02
0 H-3 H	n = 9 0,32 ± 0,20	n = 9 0,71 ± 0,12	n = 6 0,68 ± 0,09
1 J	N =10 0,52 ± 0,09	n =10 0,75 ± 0,14	n = 5 0,75 ± 0,07
2 J	n =12 0,61 ± 0,13	n =11 0,85 ± 0,09	n = 6 0,80 ± 0,08
3 J	n = 9 0,58 ± 0,13	n = 8 0,92 ± 0,15	n = 5 0,82 ± 0,01
5 J	n =11 0,79 ± 0,11	n =11 1,09 ± 0,12	n = 9 0,97 ± 0,15
10 J	n = 8 0,92 ± 0,14	n = 8 1,15 ± 0,11	n = 5 1,06 ± 0,04
21 J	n = 6 0,95 ± 0,10	n = 6 1,19 ± 0,14	n = 9 1,14 ± 0,10
30 J	n = 6 1,16 ± 0,13	n = 6 1,26 ± 0,24	n = 5 1,01 ± 0,06

Les résultats sont exprimés en g de glucose par litre de sang total.

Tableau II

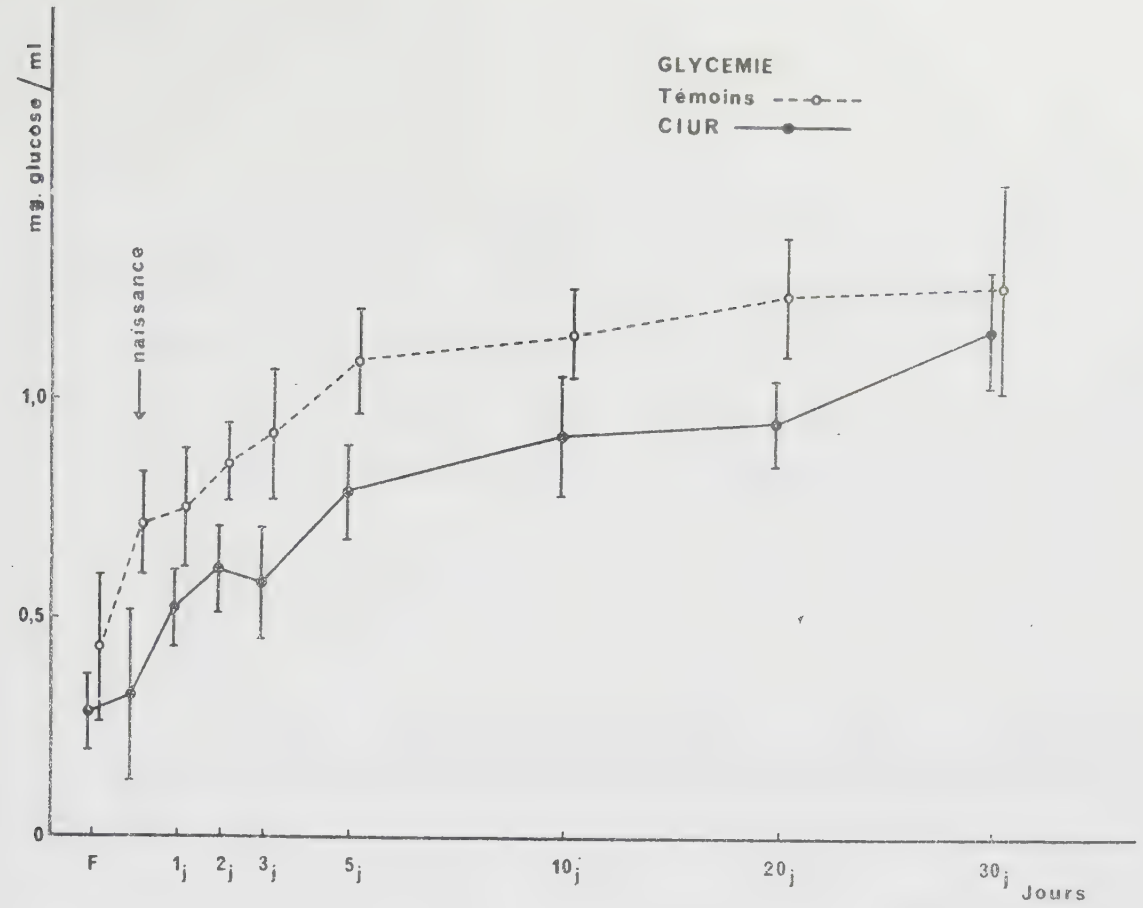
TAUX ET DEVIATION STANDARD DU LACTATE SANGUIN EN FONCTION DE L'AGE CHEZ LE RAT C.I.U.R., LE RAT TEMOIN ET LE RAT ISSU DE MERE NON OPEREE.

AGE	C.I.U.R.	TEMOIN	NORMAL
Foetus -12H	n = 8 73,09 ±12,07	n = 7 61,11 ±11,00	n = 5 65,62 ± 7,06
0H - 3 H	n = 3 50,81 ± 2,75	n = 4 40,94 ± 5,50	n = 5 30,56 ± 5,70
1 J	n = 8 38,67 ± 8,09	n = 10 40,77 ±11,29	n = 5 31,02 ± 3,78
2 J	n = 6 31,56	n = 7 30,12 ± 3,57	n = 5 24,20 ± 2,81
3 J	n = 6 43,03 ± 8,54 *P = 0,01	n = 4 29,02 ± 1,47	n = 6 33,31 ± 4,85
5 J	n =10 36,44 ± 7,64	n =12 31,34 ± 7,18	n = 9 23,52 ± 8,14
10 J	n = 6 31,06 ± 3,07	n = 8 30,08 ± 3,53	n = 5 24,84 ± 1,91
21 J	n = 4 [illegible]	n = 4 30,00 ± 5,62	n = 5 30,83 ±11,80
30 J	n = 6 [illegible] *P = 0,[illegible]	n = 6 28,80 ±10,14	n = 5 28,97 ± 4,39

Les résultats sont exprimés en mg de lactate pour 100 ml de sang total.

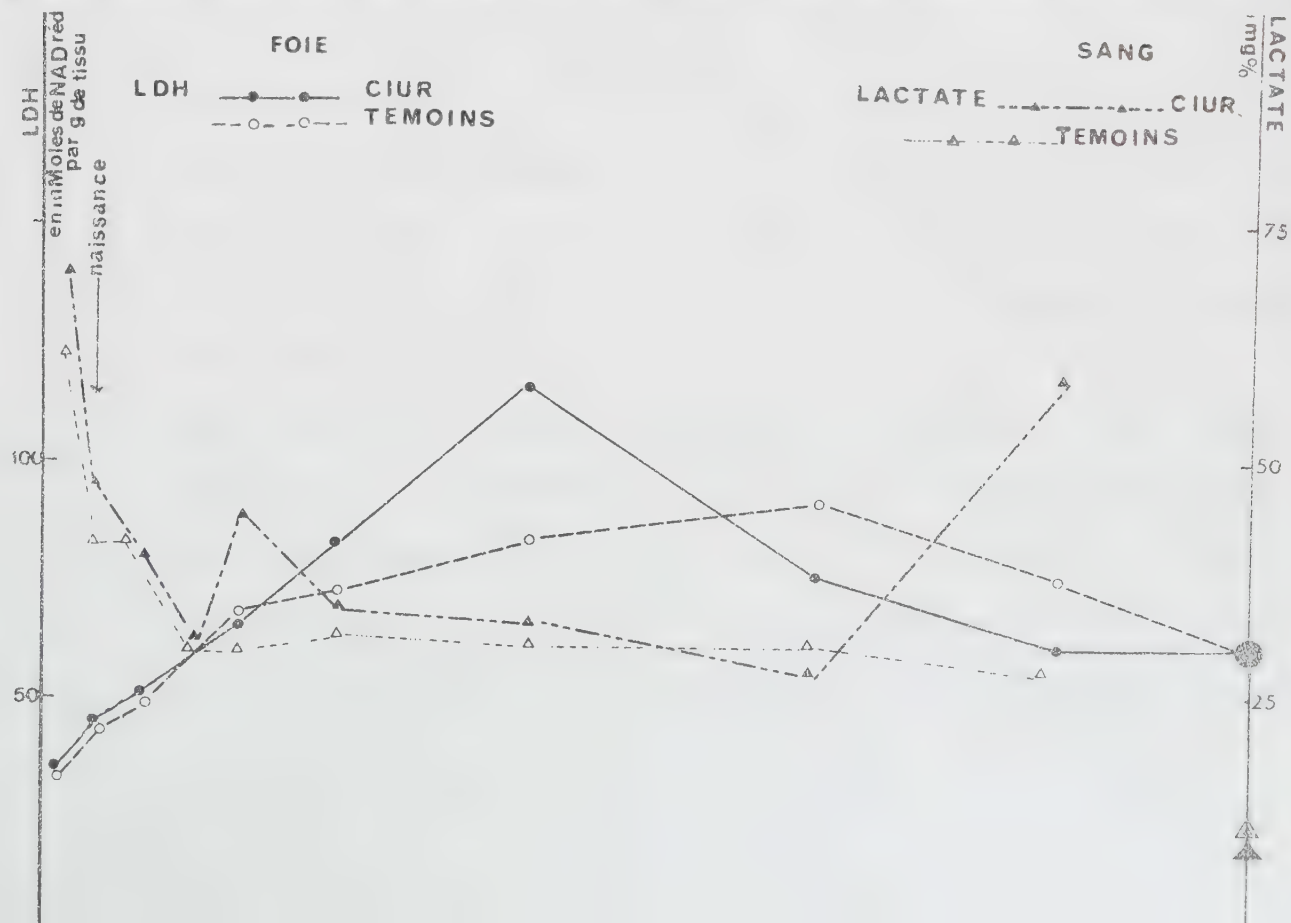
* P = significatif

Fig – 1



Evolution de l'activité enzymatique de la LDH hépatique en fonction de l'âge chez le Ciur et le témoin

– Lactate sanguin en fonction de l'âge chez le Ciur et le témoin – Fig–2



. Chez le foetus nous trouvons un taux de lactate de 73 mg pour le rat C.I.U.R. contre 61,11 pour le témoin ; cette différence n'est pas significative. Nous constatons cependant qu'à 3, et 30 jours de vie post-natale, le taux de l'acide lactique des hypotrophiques est nettement plus élevé que celui des témoins, et ceci de manière significative. (Figure 2.)

II - Glycogène hépatique et cardiaque chez les rats C.I.U.R., témoins et normaux au cours du développement.

A - Les moyennes du taux de glycogène hépatique et les déviations standard sont représentées dans le tableau III; chaque groupe comprend 5 à 11 animaux, tous issus de portées différentes ; nos résultats sont exprimés en mg de glycogène pour 100mg de tissu frais.

Chez le foetus, (prélevé par césarienne la veille du jour prévu pour l'accouchement), le taux de glycogène est plus bas que celui du témoin, et du rat normal : soit 3,36 mg % pour le C.I.U.R. et 5,35 pour le témoin. Cette différence est hautement significative (P = 0,001). A 24 h de vie post-natale, on observe une mobilisation identique du glycogène chez tous les animaux. A 5 jours de vie, les taux du glycogène hépatique sont légèrement plus élevés chez le C.I.U.R. que le témoin et le normal; ces différences sont significatives (P = 0,05). A partir de 10 jours de vie le taux du glycogène est sensible-

Tableau III

TAUX ET QUANTITE TOTALE DE GLYCOGENE HEPATIQUE EN FONCTION DE L'AGE CHEZ LE RAT C.I.U.R., LE TEMOIN ET LE RAT ISSU DE MERE NON OPEREE.

	C.I.U.R.		TEMOIN		NORMAL	
	% de glycogène	glycogène total	% de glycogène	glycogène total	% de glycogène	glycogène total
Foetus n = 8	P* 3,36 ±1,01	5,00	5,35 ±2,00	19,74	4,63 ±0,89	14,30
0h-2h n = 8	2,44 ±1,14	3,70	2,78 ±1,25	8,39	2,38 ±0,65	6,54
1J n = 10	0,68 ±0,29	1,19	0,81 ±0,40	2,33	1,61 ±0,48	4,23
2J n = 11	1,61 ±0,76	3,22	1,24 ±0,53	3,99	1,76 ±0,70	5,91
3J n = 10	1,28 ±0,39	2,72	1,24 ±0,55	3,76	2,20 ±1,05	6,79
5J n = 9	P* 1,34 ±0,39	3,69	0,94 ±0,34	4,14	1,00 ±0,30	3,60
10J n = 7	2,07 ±0,37	9,21	2,03 ±0,55	14,43	1,63 ±0,28	8,44
21J n = 5	P* = 2,40 ±0,69	34,53	3,44 ±0,42	69,55	3,38 ±0,54	63,61
30J n = 5	4,32 ±2,22	143,32	5,19 ±2,29	230,69	3,36 ±0,67	120,28

Les résultats sont exprimés en mg de glycogène pour 100 mg de tissu frais

± Déviation standard

P* significatif.

Tableau IV

TAUX ET DEVIATION STANDARD DU GLYCOGENE CARDIAQUE EN FONCTION DE L'AGE CHEZ LE RAT C.I.U.R., LE TEMOIN, ET LE RAT ISSU DE MERE NON OPEREE.

AGE	C.I.U.R.		TEMOIN		NORMAL	
Foetus - 12 H	n = 6	1,83 ±0,65	n = 5	1,91 ±0,36	n = 5	1,42 ±0,43
0 - 3H	n = 7	1,47 ±0,45	n = 7	1,38 ±0,31	n = 5	1,47 ±0,16
6 H	n = 6	1,25 ±0,45	n = 6	1,17 ±0,29	n = 5	1,34 ±0,48
1 J	n =10	1,07 ±0,31	n = 9	1,07 ±0,31	n = 5	1,00 ±0,10
2 J	n =10	1,31 ±0,38	n =10	1,12 ±0,16	n = 8	1,26 ±0,38
3 J	n = 6	1,10 ±0,41	n = 6	0,79 ±0,17	n = 5	0,94 ±0,30
5 J	n =10	0,77 ±0,20	n =11	0,56 ±0,17	n = 8	0,72 ±0,30
10 J	n = 7	0,28 ±0,04	n = 7	0,22 ±0,06	n = 5	0,33 ±0,03
21 J	n = 5	0,24 ±0,11	n = 6	0,19 ±0,08	n = 8	0,39 ±0,18
30 J	n = 6	0,32 ±0,06	n = 6	0,29 ±0,12	n = 5	0,33 ±0,20

Les résultats sont exprimés en gramme de glycogène pour 100 grammes de tissu frais.

ment le même dans les trois catégories d'animaux, et ceci jusqu'à l'âge adulte. Toutefois à 21 jours les valeurs trouvées chez le C.I.U.R. sont plus basses, 2,40 mg % contre 3,26 chez le témoin, et 3,38 chez le normal. Cette différence est également significative (P = 0,01) Figure 3.

B - Les résultats des mesures faites pour le glycogène cardiaque chez le rat C.I.U.R, le témoin et le normal sont représentés sur le tableau IV. Comme pour le glycogène hépatique chaque groupe comprend au moins cinq animaux issus de portées différentes. Les résultats sont exprimés en g de glycogène pour 100 grammes d'organe frais.

Le taux de glycogène cardiaque est identique dans les trois séries d'animaux. A 24 h de vie post-natale, on observe une baisse du taux du glycogène, comme nous l'avons remarqué dans le cas du glycogène hépatique. A 48 h, les valeurs augmentent. A partir de 5 jours, le taux de glycogène diminue chez tous les animaux pour atteindre les valeurs de l'animal adulte.

III - Evolution au cours du développement de l'activité de certaines enzymes de la glycolyse et de la gluconéogénèse dans le foie des rats C.I.U.R. et témoins.

A - La glucose-6-phosphatase (tableau V et figure 3) présente une très faible activité dans le foie foetal. Cette activité s'élève très rapidement à la naissance, elle passe de 1,00 à 3,75 mg de phosphore libéré/g/10 min pour le C.I.U.R.

Tableau V

ACTIVITE DE LA GLUCOSE-6-PHOSPHATASE HEPATIQUE DU RAT C.I.U.R. ET DU TEMOIN.

AGE	C.I.U.R.	TEMOIN
Fœtus - 12 H n = 7	0,77 ±0,34	0,79 ±0,20
OH - 3 H n = 5	1,00 ±0,34	1,11 ±0,30
1 J n = 7	3,75 ±1,07	4,08 ±0,85
2 J n = 8	4,54 ±1,00	4,32 ±0,74
3 J n = 7	5,26 ±1,24	5,12 ±2,40
5 J n = 7	9,81 ±1,10	8,66 ±1,25
10 J n = 6	8,37 ±1,55	7,23 ±0,48
21 J n = 8	7,67 ±2,30	6,54 ±1,38
30 J n = 5	5,07 ±1,23	5,36 ±1,39

± Déviation standard

C.I.U.R. = croissance intra-utérine ralentie

Témoin = rat de la même portée.

Exprimé en mg de Phosphore libéré par gramme de tissu frais et pendant 10 minutes.

Tableau VI

ACTIVITE DE LA FRUCTOSE-1-6-DIPHOSPHATASE HEPATIQUE DU RAT C.I.U.R. ET TEMOIN.

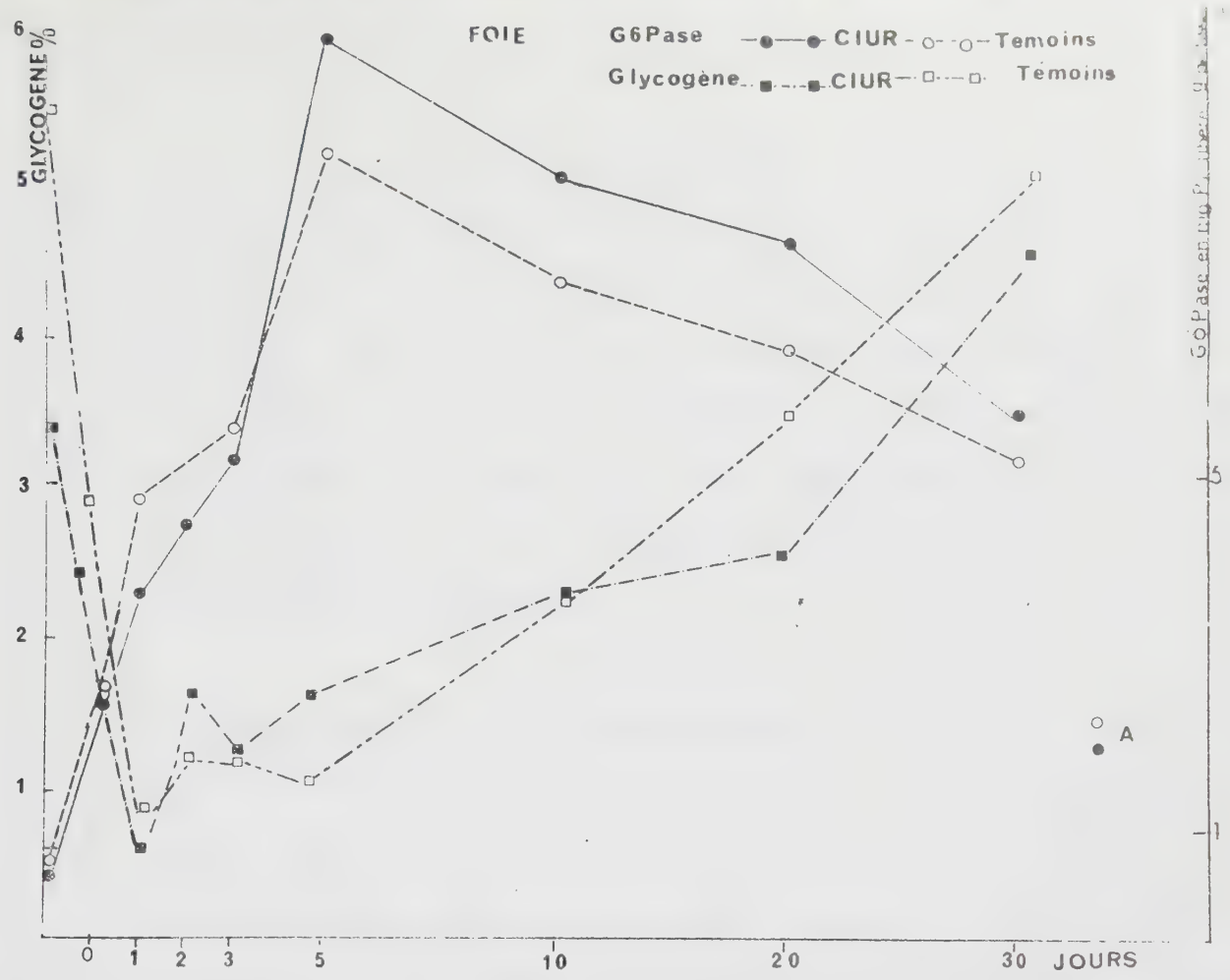
AGE	C.I.U.R.	TEMOIN
Foetus - 12 H n = 6	0,46 ± 0,40	0,69 ± 0,33
0 H- 3 H n = 5	0,85 ± 0,14	1,20 ± 0,85
1 J n = 8	2,36 ± 0,70	3,40 ± 1,21
2 J* n = 8	2,14 ± 0,57	3,20 ± 0,65
3 J n = 5	4,02 ± 2,29	4,21 ± 1,92
5 J n = 6	8,41 ± 0,74	8,40 ± 1,02
10 J n = 6	7,13 ± 2,35	7,34 ± 1,54
21 J n = 6	5,96 ± 1,58	7,56 ± 1,54
30 J n = 5	6,77 ± 0,80	5,73 ± 1,07

* = Hautement significatif 0,01

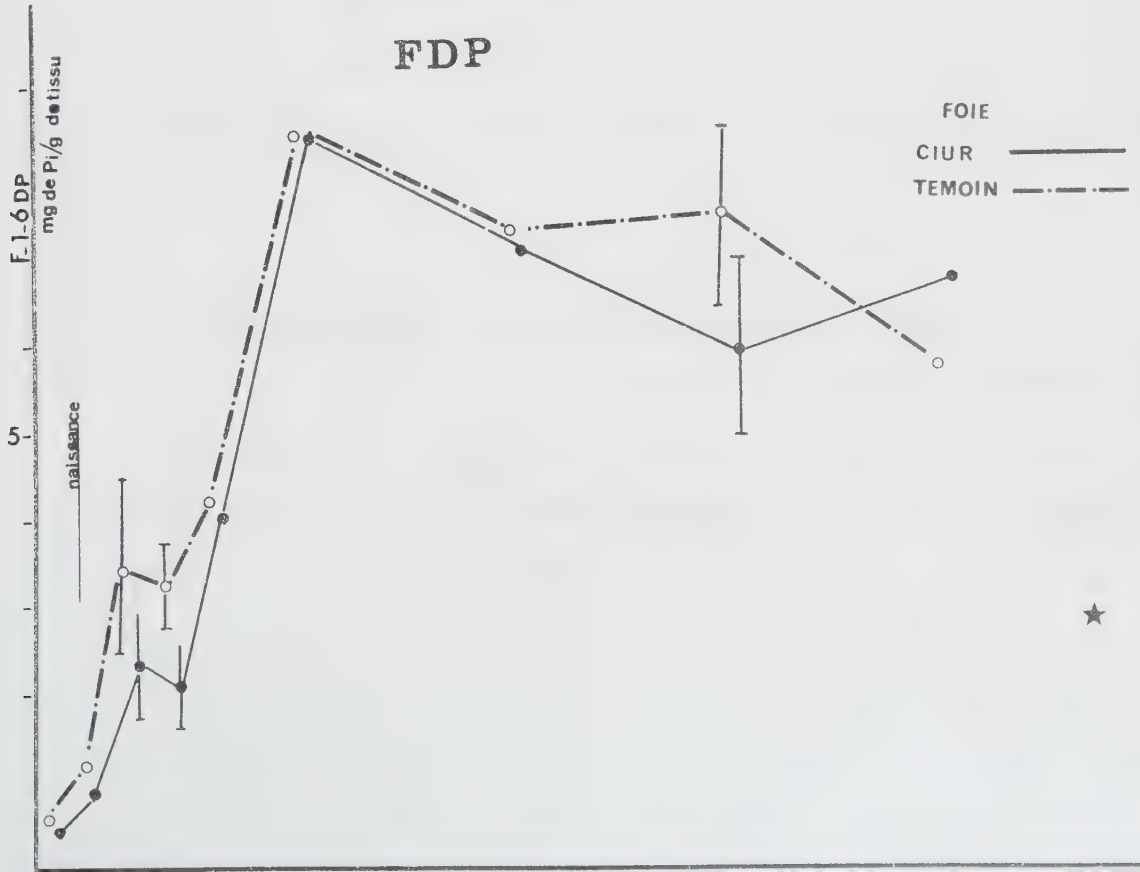
Exprimé en mg de Phosphore libéré par gramme de tissu frais et pendant 20 minutes.

Evolution de l'activité enzymatique de la G6Pase hépatique en fonction de l'age chez le Ciur et le témoin

Glycogene hépatique en fonction de l'age chez le Ciur et le témoin – Fig-3



Evolution de l'activité enzymatique de la FDPase hépatique en fonction de l'age chez le Ciur et le témoin – Fig-4



et de 1,11 à 4,08 mg de phosphore libéré/g/10 min pour le témoin. Au 5e jour de vie post-natale, cette activité est plus élevée chez les rats C.I.U.R. que chez les témoins de même âge. Cette différence n'est pas significative. Le développement de l'activité enzymatique est identique dans les deux catégories d'animaux. Nous avons représenté également sur la figure 3 l'évolution du glycogène aux mêmes stades de développement.

B - La fructose 1 - 6 diphosphatase : Tableau VI - figure 4

L'activité de la fructose 1 - 6 diphosphatase (FDPase) croît très rapidement après la naissance et atteint à 5 jours de vie, un pic dans les deux catégories d'animaux : chez le rat C.I.U.R. par exemple, l'activité de la FDPase passe de 0,46 mg de Pi libéré/g/20 min chez le foetus, à 8,41 mg/g/20 min à 5 jours. Cependant, on remarque dans le foie de l'hypotrophique une augmentation plus lente de l'activité. A 48 h, le retard entre les deux catégories d'animaux est hautement significatif.

C - La Glucose - 6 Phosphate deshydrogenase :

Les résultats représentés sur le tableau VII et la figure 5 montrent qu'il n'existe à aucun moment de différence dans le développement de l'enzyme hépatique, entre le C.I.U.R. et son témoin.

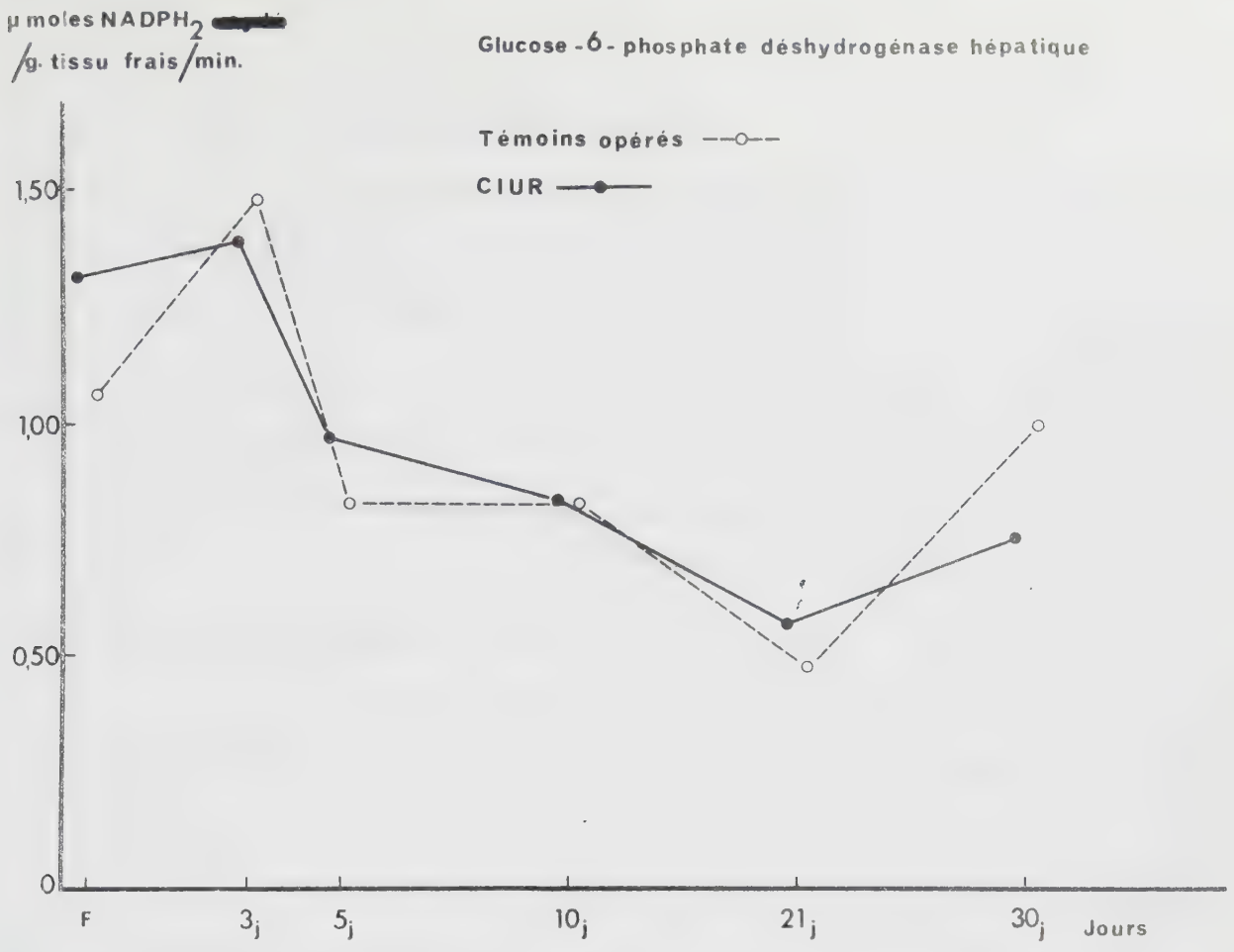
Tableau VII

ACTIVITE DE LA GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE HEPATIQUE CHEZ LE RAT C.I.U.R. ET LE TEMOIN.

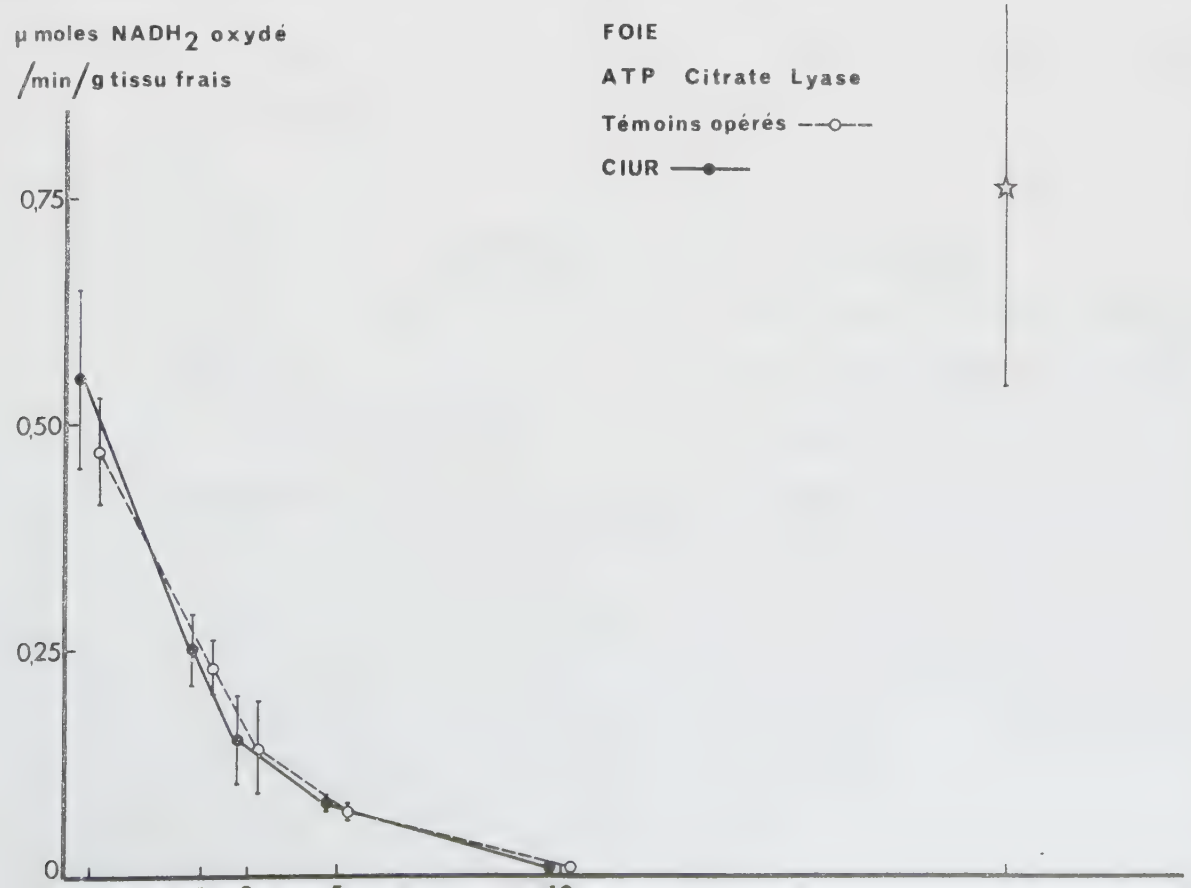
AGE	C.I.U.R.		TEMOIN	
Foetus - 12 H	n = 6	1,31 ±0,47	n = 5	1,06 ±0,33
6 H	n = 3	1,10	n = 3	1,20
3 J	n = 3	1,39 ±0,12	n = 3	1,48
5 J	n = 6	0,97 ±0,28	n = 5	0,83 ±0,08
10 J	n = 5	0,84 ±0,21	n = 5	0,83 ±0,16
21 J	n = 6	0,57 ±0,16	n = 6	0,48 ±0,10
30 J	n = 5	0,76 ±0,30	n = 5	1,00 ±0,15

Exprimé en μ Moles de NADP réduit par gramme et par minute.

Evolution de l'activité enzymatique de la G6PDH hépatique en fonction de l'age chez le Ciur et le témoin ——— -Fig-6



Evolution de l'activité enzymatique de l'ATP citrate-lyase hépatique en fonction de l'age chez le Ciur et le témoin ——— -Fig-6



D - La lactico-deshydrogenase :

Les résultats sont présentés sur le tableau VIII et la fig 2. A 10 jours de vie post-natale, une différence significative de la L.D.H. apparait chez le C.I.U.R. : 114,21 µMoles de NAD, contre 84,6 µMoles de NAD chez le témoin ; au même âge, on ne constate aucune différence dans le taux du lactate sanguin que nous avons également représenté sur la figure précédente.

E - L'ATP citrate-lyase :

Les résultats sont représentés sur le tableau IX L'activité de l'ATP citrate lyase est identique chez le C.I.U.R. et le témoin. On remarque dès la naissance une baisse de l'activité enzymatique dans les deux catégories d'animaux.(Figure 6.)

A partir du 5e jour de vie, l'activité est presque nulle. Nos résultats concordent avec ceux de Vernon (100) qui a suivi l'évolution de l'ATP citrate lyase au cours du développement chez le rat normal.

F - L'Aspartate amino-transferase :

L'activité de l'aspartate amino-transférase (AAT) (tableau X et fig 7) est faible chez le foetus C.I.U.R. et le témoin. A la naissance et au cours des 24 premières heures, on note une augmentation de l'activité et

Tableau VIII

ACTIVITE DE LA LACTICO-DESHYDROGENASE HEPATIQUE DU RAT C.I.U.R. ET TEMOIN, EXPRIME EN µ MOLES DE NAD REDUIT PAR GRAMME DE TISSU FRAIS.

AGE	C.I.U.R.		TEMOIN	
Foetus de -12 H	n = 5	36,50 ± 2,30	n = 5	33,98 ± 5,88
1 J	n = 4	46,25 ±11,61	n = 4	50,95 ±12,46
2 J	n = 4	49,17 ± 8,48	n = 4	48,23 ± 7,85
3 J	n = 7	67,79 ± 9,93	n = 7	68,24 ± 9,57
5 J	n = 8	80,82 ±15,60	n = 8	78,09 ±18,29
10 J *	n = 7	114,21 ±16,80	n = 7	84,69 ±18,33
21 J	n = 5	83,46 ± 7,31	n = 6	91,51 ±20,97
30 J	n = 4	67,46 ± 8,17	n =11	71,66 ± 2,88

* = Hautement significatif (0,01)

Tableau IX

ACTIVITE* DE L'ATP CITRATE LYASE HEPATIQUE DU RAT CIUR ET DU TEMOIN

AGE	C.I.U.R.*	TEMOIN*
Foetus 12 h av. la naiss. n = 5	0,55 ± 0,1	0,47 ± 0,06
2 J n = 6	0,25 ± 0,04	0,23 ± 0,03
3 J n = 5	0,15 ± 0,05	0,14 ± 0,05
5 J n = 5	0,08 ± 0,05	0,07 ± 0,09
10 J	Résultats voisins du zéro	
ADULTE * n = 6	0,76 ± 0,22	

* C.I.U.R. = Croissance intra-utérine ralentie
± = Déviation standard
TEMOIN = Rat de la même portée.

Exprimé en µM de NADH oxydé par minute et par gramme de tissu frais.

* ADULTE = adulte normal

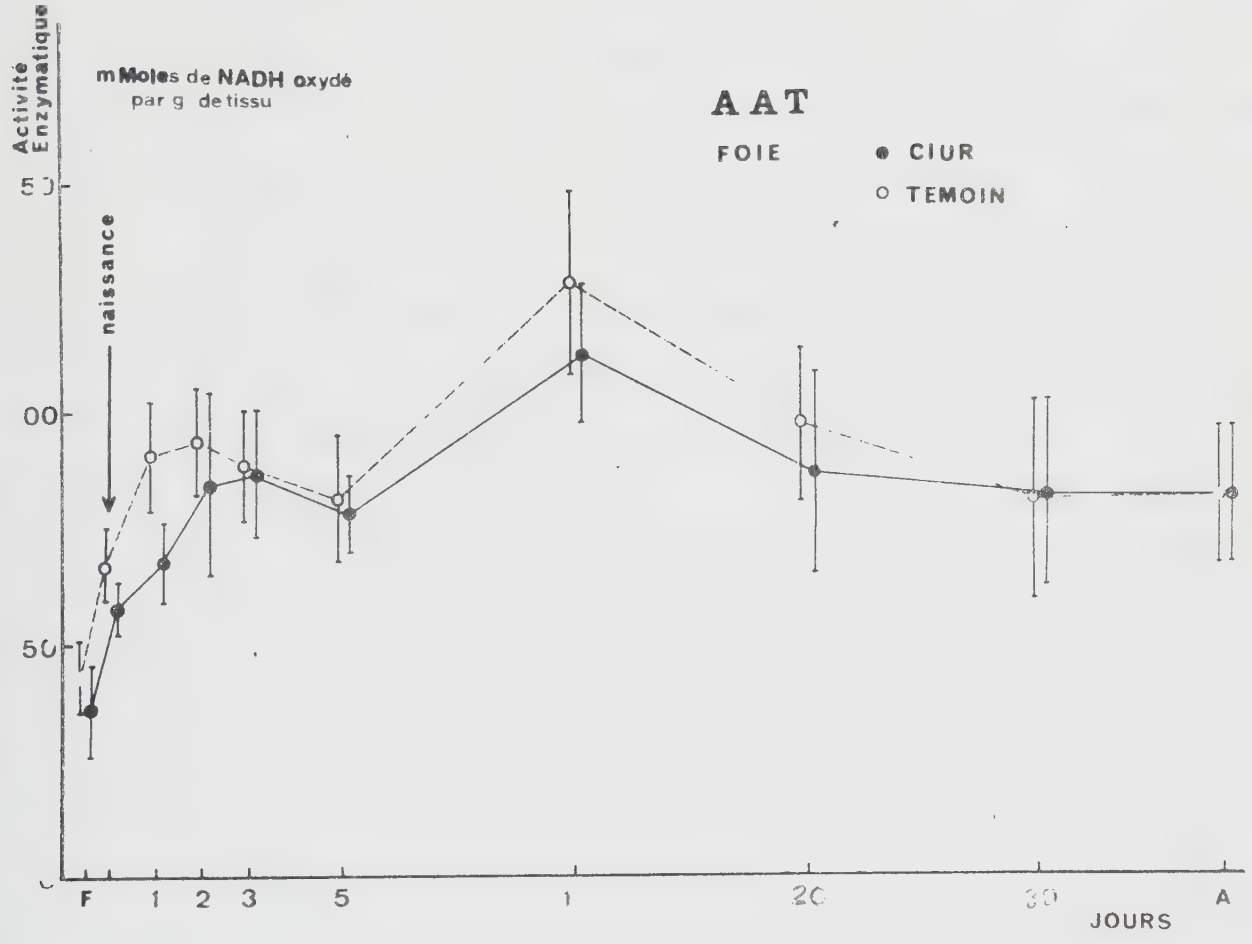
Tableau X

ACTIVITE DE L'ASPARTATE AMINO-TRANSFERASE HEPATIQUE DU RAT C.I.U.R. ET DU TEMOIN EXPRIMEE PAR RAPPORT AU POIDS FRAIS ET PAR RAPPORT AUX PROTEINES.

	µMoles de NADH oxydé/g Poids frais/minute.		µMoles de NADH oxydé/mg de protéines/minute.		
AGE	C.I.U.R.*	TEMOIN*	C.I.U.R.*	TEMOIN*	N
Foetus 12 h av.N.	36	43	0,32	0,38	9
Naissance	58	67	0,43	0,47	9
1 jour	68	91	0,50	0,63	10
2 jours	85	94	0,61	0,64	10
3 jours	87	89	0,59	0,56	12
5 jours	79	82	0,49	0,47	9
10 jours	114	129	0,72	0,72	11
21 jours	88	99	0,53	0,58	10
30 jours	83	82	0,45	0,45	10

* C.I.U.R. = croissance intra-utérine ralentie
* TEMOIN = Rat de la même portée.

Evolution de l'activité enzymatique de l'AAT hépatique en fonction de l'age chez le Ciur et le témoin ——————Fig-7



une différence significative entre lesdeux catégories d'animaux : soit 58 µMoles de NADPH/g/min chez le C.I.U.R. et 67 µMoles chez le témoin (P 0,05). A un jour de vie, cette différence est encore importante. A 48 h, l'activité enzymatique du foie de l'animal C.I.U.R. est plus faible que l'activité du foie témoin, mais la différence n'est plus significative. Ensuite l'évolution est identique, l'activité croît jusqu'à l'âge de dix jours, où elle est plus élevée que chez l'adulte. Après l'âge de dix jours, l'activité décroît lentement chez le C.I.U.R. et le témoin vers le niveau observé dans le foie de l'animal adulte.

DISCUSSION

D'après nos résultats, on remarque un taux de glucose sanguin anormalement bas chez le foetus C.I.U.R. Ce taux n'augmente pas à la naissance, alors qu'il double pratiquement chez le rat témoin de même âge. Cette hypoglycémie se maintient jusqu'à 20 jours de vie post-natale (101).

Certains auteurs (41 - 102 - 103 - 104) ont constaté une hypoglycémie à la naissance chez des foetus rendus hypotrophiques par la technique décrite par Wigglesworth, mais l'évolution de la glycémie n'a pas été suivie au cours de la croissance.

Par contre, les travaux effectués sur des animaux sous-alimentés in-utéro, ou après la naissance, ne font pas mention de ce phénomène (105- 106 - 107).

Pour essayer d'expliquer cette hypoglycémie, il est intéressant de connaître tout d'abord l'état des réserves hépatiques au moment de la naissance.

A la fin de la gestation, le foie prend le relais du placenta pour assurer au foetus des réserves adéquates de glycogène (74). Dans de nombreuses espèces animales et également chez le foetus de rat normal, on constate une brusque augmentation de la teneur du foie en glycogène, les deux derniers jours de la gestation (75 - 76). Nous avons observé chez le foetus C.I.U.R. une baisse significative du pourcen-

de ces réserves. Il est préférable de rapporter la quantité totale de glycogène hépatique au poids corporel, car au moment de la naissance le glycogène est immédiatement utilisé par l'animal. Au regard de nos résultats, on remarque que le foetus C.I.U.R. dispose de 1,86 mg de glycogène par gramme de poids corporel contre 3,68 mg pour le foetus témoin (101). Cette différence pourrait expliquer la mortalité de 13 % observée chez les animaux hypotrophiques les 24 premières heures de vie. (Les réserves cardiaques en glycogène sont par contre similaires dans nos deux catégories d'animaux.)

On peut provoquer expérimentalement une diminution des réserves en glycogène chez le rat nouveau-né en décapitant les foetus in-utéro avant le 19e jour de la gestation (Jost et Jacquot 77). Si les rates gestantes sont surrénalectomisées au préalable, le dépôt de glycogène est négligeable. (108 - 109) L'injection d'hydrocortisone faite à des foetus de rat au 18e jour de la gestation, produit 24 h après, une accumulation considérable de glycogène (110).

L'importante réduction des surrénales constatée chez les rats C.I.U.R. (chapitre I) pourrait jouer un rôle dans la diminution des réserves en glycogène. Des dosages hormonaux, en cours, permettront peut-être de confirmer cette hypothèse. Toutefois, la diminution des nutriments, due à notre technique expérimentale, pourrait directement provoquer la réduction du taux du glycogène, décrite.

Dans de nombreuses espèces animales, on remarque que 90 % de la quantité de glycogène présente dans le foie à la naissance sont mobilisés durant les premières heures de vie (111). Dès la 24e heure, la mobilisation du glycogène se fait de façon identique dans nos deux séries d'animaux, mais le rat C.I.U.R. ne peut métaboliser que la moitié de la quantité mobilisée par son témoin. Cette différence reflète en partie la forte hypoglycémie constatée à cet âge.

Le processus de libération du glucose à partir du glycogène a été vérifié en suivant l'activité de la gluco-6-phosphatase dans le foie des rats pendant la croissance.

Cette activité très faible chez le rat normal avant la naissance représente 1/3 de l'activité du foie adulte (112 - 113). Elle augmente ensuite rapidement dès la mise-bas. La libération du glucose à ce stade est importante car pendant cette courte période, le glycogène représente la seule source de glucose. Nos résultats font apparaître une activité similaire chez le rats C.I.U.R. et le rat témoin tout au long de la croissance. L'hypoglycémie des animaux hypotrophique ne semble pas liée à une déficience de cette enzyme (101).

L'activité de la fructo-1-6-Diphosphatase (FDPase) enzyme limitante de la néoglucogénèse, est presque nulle chez le foetus normal, elle augmente brusquement au moment de la naissance, pour atteindre un taux maximum vers 5 jours (114 - 115).

Nous constatons chez l'animal C.I.U.R., un retard significatif dans le développement de cette enzyme jusqu'à trois jours de vie post-natale (116).

Des études (117 -100) ont montré que la néoglucogénèse à partir des acides aminés est importante dès la naissance l'incorporation du ^{14}C à partir des acides aminés vers le glycogène est multipliée par 5 durant les premiers jours de vie.

L'hypoglycémie pourrait être due à une mauvaise utilisation des acides aminés vers la néoglucogénèse.

Nous avons choisi de suivre l'activité de l'Aspartate aminotransférase (AAT) plutôt que l'alanine-amino-transférase, car cette enzyme se développe rapidement dès la naissance, au moment où les rats C.I.U.R. sont le plus touchés par l'hypoglycémie.

Comme c'est le cas pour la FDP, on observe un retard dans la montée de l'activité de l'AAT chez l'animal hypotrophique (118). Le retard constaté dans le développement de l'activité de ces deux enzymes serait-il dû à un défaut de synthèse des protéines spécifiques ? Nos mesures ne nous permettent pas actuellement de répondre à cette question.

Cependant, il est maintenant prouvé par de nombreux travaux que l'apparition d'une activité mesurable au cours du développement correspond bien à la synthèse de novo d'une protéine spécifique. Greengard (119) et d'autres auteurs (120) l'ont montré en bloquant l'induction néonatale de la tyrosine

amino-transférase (TAT) et d'autres enzymes par l'actinomycine D. Kenney (121) a constaté en utilisant des méthodes immunochimiques, que l'accroissement de la quantité de protéines synthétisées était parallèle à l'élévation de l'activité enzymatique lors d'une induction de synthèse par une hormone. On pourrait envisager un retard de cette synthèse chez les rats C.I.U.R., les premiers jours de vie.

Le retard constaté dans la différenciation de la FDP et l'AAT n'explique pas entièrement la durée de l'hypoglycémie. En effet, malgré un taux diminué de glucose, l'activité de ces deux enzymes atteint une valeur normale à trois jours de vie.

Nous avons suivi l'activité de la lacticodeshydrogénase (LDH) qui joue un rôle important dans la glycolyse et la néoglucogénèse. La mesure de l'activité de la LDH est faite à une concentration de substrat qui permet de doser toutes les isoenzymes. A la naissance, nous n'avons pas remarqué de différence entre l'animal C.I.U.R. et l'animal témoin. Vers 10 jours, on note une augmentation significative de l'activité de cette enzyme chez le rat C.I.U.R., que les grandes variations du lactate sanguin ne nous permettent pas d'expliquer (116).

L'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase

(G6PDH) évolue pendant la croissance de manière similaire chez le rat C.I.U.R. et le rat témoin. On peut penser qu'il n'existe aucune anomalie au niveau de l'entrée du glucose dans la voie des pentoses (116).

L'activité de l'ATP citrate lyase est identique dans les deux séries d'animaux, ce qui laisserait supposer que l'utilisation du glucose vers la synthèse des lipides hépatiques est la même chez les animaux C.I.U.R. et les animaux témoins (122 - 123).

L'animal C.I.U.R. présente-t-il un retard dans le déclenchement des sécrétions hormonales qui peuvent stimuler l'apparition des activités enzymatiques ?

Greengard (119) observe une augmentation de la TAT en réponse à l'hypoglycémie transitoire du rat nouveau-né. Dans notre laboratoire, Degremont et coll (124) ont étudié cette enzyme dans le foie des rats C.I.U.R., témoins et normaux. Douze heures après la naissance, l'activité de la TAT est 4 à 5 fois plus élevée chez les animaux hypotrophiques que chez les témoins ou les normaux.

Des injections de glucose, administrées aux rats C.I.U.R., une heure après la naissance, inhibent la montée post-natale de l'activité de la TAT. Ces résultats confirment l'hypothèse émise par Dawkins (125) et par Greengard et

Dewey (126) qui pensent que l'hypoglycémie stimule bien l'augmentation post-natale de la TAT.

On constate dans le foie foetal normal, après injection de glucagon, une augmentation de l'activité de la TAT. Cette capacité existe également dans le foie des foetus hypotrophiques, mais à un degré moindre.

Ces animaux paraissent, donc capables de répondre de façon satisfaisante à certains stimuli hormonaux. Ces premiers résultats permettent d'envisager ultérieurement, une étude plus approfondie de quelques régulations hormonales.

CONCLUSION

La sous-nutrition in-utéro a de graves répercussions sur le développement des organes du rat C.I.U.R. et en particulier sur celui du foie, comme nous l'avons décrit dans le chapitre précédent. Il en résulte des modifications dans les différents constituants metaboliques du rat nouveau-né.

En effet, nous avons constaté une hypoglycémie sévère et une diminution significative du glycogène hépatique.

Ce déficit représente un réel handicap pour le rat C.I.U.R., car tous ces éléments lui sont nécessaires pour répondre aux besoins en énergie suscités par la naissance.

Le retard transitoire observé dans la montée de l'activité de deux enzymes de la gluconéogénèse n'explique pas entièrement cette hypoglycémie. D'après nos résultats, les régulations hormonales semblent s'établir normalement chez l'animal hypotrophique.

CONCLUSIONS GENERALES

La restriction du flux sanguin instituée au 17e jour de la gestation chez la rate, nous a permis de suivre les répercussions de l'hypotrophie sur la croissance intra-utérine et le développement post-natal du rat.

Nous avons constaté :

- l'existence d'un retard important dans la croissance corporelle,

- une réduction pondérale différente selon les organes. Nous remarquerons la place privilégiée occupée par le cerveau qui est l'organe le moins touché, contrairement au foie.

- la détermination de l'ADN total hépatique montre très nettement une diminution du nombre des cellules sans modification de leur taille.

Dans le cerveau total, la diminution du nombre de cellules est moins importante que ne le laisse prévoir la réduction du poids. Le déficit cellulaire acquis pendant la vie foetale semble définitif dans les conditions habituelles de l'élevage. Un organe donné sera d'autant plus touché par l'hypotrophie qu'il sera dans une phase intense de multiplication cellulaire.

C'est pourquoi, nous pensons que le rat C.I.U.R. constitue un bon modèle expérimental pour toutes études tou-

chant la croissance et la régulation de la multiplication cellulaire.

Sur le plan métabolique,

on constate chez le rat C.I.U.R., une hypoglycémie sévère et prolongée malgré un équipement enzymatique comparable à celui du rat témoin. On remarque cependant au cours des deux premiers jours de vie un retard dans la différenciation de deux enzymes de la néoglucogénèse , le fructose-1-6-diphosphate et l'aspartate-amino-transférase. De plus, les réserves en hydrates de carbone sont sensiblement diminuées. Toutefois, les régulations hormonales responsables d'un certain nombre d'inductions enzymatiques semblent s'établir normalement.

La similitude de nos résultats avec ceux trouvés par d'autres chercheurs travaillant dans des conditions expérimentales différentes et sur d'autres espèces y compris l'homme, montre que nous sommes en présence de processus généraux touchant la régulation de la croissance. C'est pourquoi, nous pensons que nos résultats peuvent contribuer à la compréhension des mécanismes fondamentaux de l'hypotrophie que la clinique humaine ne peut élucider.

Il est évident que dans le cadre de ce travail tous les problèmes intéressants concernant le rat C.I.U.R. n'ont pu être abordés. On pourrait envisager dans l'avenir :

Une série d'expérimentations portant sur les modifications apportées aux conditions d'élevage des animaux hypotrophiques (nutrition - environnement).

Des études dynamiques par incorporation de précurseurs radio-actifs dans les tissus.

Certains aspects du développement endocrinien du rat C.I.U.R. (induction des enzymes sous l'effet des hormones etc...)

BIBLIOGRAPHIE - INDRODUCTION GENERALE

1 - DICZFALUSY E. - BENAGIONO G.

Research on steroïds - vol II

Il pensiero scientifico - etid Rome (1966)

2 - MAC NAUGHTON MC

Am. J. Obstet. Gynec. 97 - 7 - 1006 (1967)

3 - JOST A.

Triangl. 5 - 187 - 193 (1962)

4 - DEANESLY R.

Br. Med. Bull. 17 - 91 (1961)

5 - LIGGINS GC. - KENNEDY PC.

J. Endocr. 40 - 371 - 381 (1968)

6 - ROOT A.

Pediatrics - 36 - 940 - 950 (1965)

7 - LOWREY GH.

Amer. J. Dis child. 96 - 131 - 143 (1958)

8 - LARON Z.

Arch. Dis. Child. 42 - 24 (1967)

9 - PICON L.

Endocrinology 81 - 1419 (1967)

10 - MAC LAREN A.

J. Reprod. Fert. - 9 - 79 (1965)

11 - WALTON A., HAMMOND J.

Proc. R. Soc. B. - 125 - 311 (1938)

12 - VENGE O.

Act. Zool. Stockholm - 31 - 1 (1950)

13 - HUNTER GL.

J. Agr. Sc. - 48 - 36 - 60 (1956)

14 - BRUMBY P.J.

Heredity - 14 - 1 (1960)

15 - BUTLER W.H. - WIGGLESWORTH J S.

Brit J. exp. Path. - 47 - 242 - 247 (1966)

16 - STEWART AF.

Am. J. Obstet gynec. - 96 - 1148 (1966)

17 - SCHOENECK FJ.

NY. St J. Med. - 41 - 1945 (1941)

18 - ESSENBERG JM. - SCHWND JV. - PATRAS AR.

J. Lab. Clin Med. - 25 - 708 (1940)

19 - ZABRISKIE JR.

Obstet and gynec. - 21 - 405 - 411 (1963)

20 - BECKER RF, LITTLE CRD. - KING JE

Am. J. Obstet. gynec. - 100 - 957 (1968)

21 - NORDFELDT S

Lanbrukshögskol - 12 - 204 (1945)

22 - NELSON MM - EVANS HM

J. Nutri - 31 - 497 (1946)

23 - HART EB., STREENBOCK H., KLINE OL., HUMPHREY GC.

J. Biol Chem. - 86 - 145 (1930)

24 - WALLACE L.R.

J. Phys. (London) - 104 - 34 (1945)

25 - CHOW FB. - LEE C.J.

J. Nut - 82 - 64 - (1963)

26 - HARDING PGR. - SHELLEY HJ

Intrauterine dangers to the foetus - Symposium p 529 -

Horsky - Stembera -(Prague - 1966)

27 - ZEMAN FJ.

J. Nut - 93 - 67 (1967)

28 a) POND WG., WAGNER WC. , DUNN JA., WALKER JR.EF.

J. Nutrition 94 - 309-316 (1968)

b) POND WG., STRACHAN DN., SINHA YN., WALKER JR.EF., DUNN JA., BARNES RH.

J. Nutrition - 99 - 61-67 (1969)

29 - ZAMENHOF S., MARTHENS Van E., GRAVEL L.

Science - 174 - 954-955 (1971)

30 - ZAMENHOF S., MARTHENS Van E., MARGOLIS FL.

Science - 160 - 322-323 (1968)

31 - BARRY LW.

Contr. Embryol. Carneg. Inst - 11 - 91-136 (1920)

32 - IBSEN HL.

J. exp. Biol. - 51 - 51 (1928)

33 - HAMMOND J.

J. exp. Biol. - 11 - 140 (1934)

34 - WIDDOWSON EM., Mc CANCE R.A.

Proc. R. Soc. B. 152 - 188 (1960)

35 - DOBBING J.

Proc. R. Soc. B - 159 - 503 (1964)

36 - WINICK M. - NOBLE A.

J. Nutrit. - 89 - 66-300-306 (1966)

37 - MC LAREN - MICHIE D

Nature (London - 187 - 363-365 (1960)

38 - ECKSTEIN P., Mc KEOWN T., RECORD R.G.

J. Endocr. - 12 - 108-114 (1955)

39 - WIGGLESWORTH J.S.

J. of Path and Bact. - 88 - 1 (1964)

40 - WIGGLESWORTH J.S.

Brit med. Bull - 22 - 1315 (1966)

41 - WIGGLESWORTH JS.

Proc. roy Soc. Med. - 60 - 879-881 (1967)

42 - GUILHEM P., PONTONNIER A et PONTONNIER G.

Gynec. et obstét. - 3 - 23 (1965)

43 - KRUGER A. - ARIAS-STELLA J.

Amer. J. Obst. Gynec. - 106 - 586 (1970)

44 - PONTONNIER G., DELMAS H., LAGORCE JC. et JOSSERAND P.

Bull Fed. Soc. gyn. et obst. - 22 - n° 1 - 97-129 (1970)

45 - TREMBLAY PC., SYLBUSKI S., MAUGHAN GB.

Am. J. Onstet. Gynec. - 91 - 589 (1965)

46 - DUMONT M. et THOULON

Bull Fed. Soc. Gyn. et obst. - T 22 - n° 1 bis - 49-58(1970)

BIBLIOGRAPHIE - CHAPITRE I

47 - LOWRY G., ROSEBROUGH N., FARR H. - RANDAL R.J.

J. Biol. Chem. - 193 - 265 - 275 (1951)

48 - MEJBAUM W. (modifié par MOULÉ M)

Z. Physiol. Chem. - 258 - 117-120 (1939)

49 - BURTON K

Biochem J. - 62 - 315-321 (1956)

50 - FISKE - SUBBAROW

J. B. C. - 66 - 375 (1925)

51 - LIEBERMAN (réaction)

Méthode de GRIGAUT - C.R. Soc. Biol. - 68 - 791 (1910)

52 - OLIVER IT., BALLARD FJ., SHIELD J., BENTLEY PJ.

Developmental Biology - 4 - 108-116 (1962)

53 - MYERS RE., HILL D., CHEEK DB., HOLT AL., SCOTT RE., MELLITS ED.

Biology of the neonate - 18 - 379-394 (1971)

54 - HOBEL CJ., EMMANOUILIDES GC., TOWNSEND DE., YASHIRO K.

Obstetrics and gynecol. 36 - n° 4 - 582-588 (1970)

55 - ZEMAN FJ. - STANBROUGH EC.

J. Nutrition - 99 - 3 - 274-282 (1969)

56 - ZEMAN F.J.

J. Nutrition - 100 - 5 - 530-538 (1970)

57 - MILLER SA. - DYMSZA HA.

Science - 141 - 517 (1963)

58 - LEE CJ. - CHOW BF.

J. Nutrition - 87 - 439-443 (1965)

59 - GRUENWALD P.

Biol. Neonate - 5 - 215-265 (1963)

60 - ENESCO M. et LEBLOND C.

J. Embryol. exp. Morph - 10 - 530-562 (1962)

61 - ROUX JM.

Biol. Neonate - 18 - 463-467 (1971)

62 - LARROCHE JC., HERISSARD N. et BENNOUN M.

Biol. Neonate - 18 - 279-289 (1971)

63 - GOUTIER R. et LEONARD A

Exp Cell Res. - 28 - 335-341 (1962)

64 - NAGEL J

Arch. Anat. Mier Morph Exp. - 57 - 91-97 (1968)

65 - PONTONNIER G. - GUILHEM A. et MANSAT A.

Bull Fed. Gyn. et Obst. franç. - 22 - 128 - 153 (1970)

66 - OLIVER IT., BALLARD FJ., SHIELD J., BENTLEY PJ.

Develop. Biol. - 4 - 108-116 (1962)

67 - WINICK M., NOBLE A.

Develop. Biol. - 12 - 451-466 (1965)

68 - WINICK MD.

Pediatrics clinics of North America - 17 - 1-69-78 (1970)

69 - DOBBING J.

Biol. Neonat. - 9 - 132-147 (1965)

70 - ALTMAN J. - DAS G.

J. Comp. Neurol. - 126 - 337 (1966)

71 - LAFARGE C. - FRAYSSINET C.

Bull. Soc. Chim. Biol. - 46 - 9-10 - 1045-1057 (1964)

72 - WINICK M., FISH I., ROSSO P.

J. Nutrition - 95 - 623-636 (1968)

73 - CHOW BF. - LEE CJ.

J. Nutrit. - 83 - 64-10-17 (1963)

74 - VILLEE C.

J. Appl. Physiol. - 5 - 437 (1953)

75 - SHELLEY HJ.

British Med Bull - 17 - 137-143 (1961)

76 - BURCH HB

Biol. Neonat. - 9 - 176-186 (1965-66)

77 - JOST A et JACQUOT R.

Ann Endocrinologie - Paris - 16 - 849 (1955)

BIBLIOGRAPHIE - CHAPITRE II

78 - HARD WL., REYNOLDS OE - WINBURY M.
J. exp. Zool - 96 - 189 - (1944)

79 - SHELLEY HJ. - NELIGAN GA.
Brit. Med. Bull. - 34-39 (1966)

80 - DAWKINS MJR.
Ann.NY Acad. Sc. - 111 - 203 (1963)

81 - SCHWARTZ R. - ADAM PAJ., CHEN CH. - MC CANN ML.
Biol. Neonat. - 9 - 287 - 297 (1965-66)

82 - NELIGAN GA - ROBSON E. - WATSON J.
Lancet - 1 - 1282 (1963)

83 - CORNBLATH M., WYBREGT SH., BAENS GS., KLEIN R.I.
Pediatrics - 33 - 388 (1964)

84- MINKOWSKI A.- COUCHARD M. - AMIEL C. - DREYFUS-BRISAC C - KOENISBERGER R. - ELIET J. - SWIERCZEWSKI E.
Intrautérine dangers to the foetus. Symposium p 549 (Harsky, Stembera, Prague 1966)

85- MINKOWSKI A.
Entretien de Bichat-Medecine - 169 (1967)

86- HUGGETT A. StG - NIXON DA.
Biochem J. - 66 - 12 (1956)

87- FALES FW., RUSSEL J.A. - FAIN J.N.
Clin Chem 7 : 289 - 303 (1961)

88- SWIERCZEWSKI E et TUILIE M.
Biol. Neonat. - 8 - 45 - 60 (1965)

89 - HOHORST HJ., KREUTZ FH. - BUCHER TH.
Biochemische Zeitschrift - 332 - 18 - 46 (1959)

90 - CAROLL NV., LONGLEY RW. - ROE JH.
J. Biol. Chem. - 220 - 583-593 (1956)

91 - KEMP A., ADRIENNE J.M. - KITS VAN HEIJNINGEN
Biochem J - 56 - 646 (1954)

92 - SWANSON MA.
In Colowick and Kaplan - Methods in enzymology - vol 2 - 54 - 543 (Academic press, New York - 1955)

93 - MACHEBOEUF M et DELSOL J.
Bull soc chim. Biol. - 25 - 116 - 120 (1943)

94 - UNDERWOOD AH. - NEWSHOLME EA
Bioch J. - 95 - 767 (1965)

95 - NIELANDS J.B.
in Colowick and Kaplan - Methods in enzymology - vol 1 - 44 - 454. Academic Press - New-York (1955)

96 - CARTIER
Am. Biol. Clin - 25 (1-2) 109 - 136 (1967)

97 - BARTLEY W., DEAN B., TAYLOR CB., BAILEY E.
Biochem J. - 103 - 550-555

98 - KARMEN A
J. Clin Invest. - 34 - 131 - 133 (1955)

99 - BHARGAVA MM - SREENIVASAN A
Enzymolog. - 29 - 85-90 (1965)

100 - VERNON RG., EATOM SW., WALKER GG
Biochem J. - 110 - 725-731 (1968)

101 - CHANEZ C., ROUX J.M., TORDET-CARIDROIT C.
C.R.Soc. Biol. - 163 - 2272-2274 (1969)

102 - BLANC WA.
Ped. Res. - 1 - 218 (1967)

103 - OH. W. D'AMADIO M., YAP L. - HOHENAUER L.
Am. J. Obstet. gynecol. - 108 - 415-421 (1970)

104 - NITZAN M., GROFFMAN H.
Biol. Neonate - 17 - 420-426 (1971)

105 - WHITEHEAD RG.
In von Muralt - Protéin Caloric Malnutrition
p 38-47 - Springer Verlag - Berlin(1969)

106 - WINICK M., NOBLE A.,
J. Nutrition - 89 - 300-306 (1966)

107 - ZEMAN FJ.
J. Nutr. 100 - 530-538 (1970)

108 - JACQUOT R.
J. Physiol. - 47 - 857-866 (1955)

109 - JACQUOT R.
J. Physiol. - 51 - 655 (1959)

110 - GREENGARD O
Biochemical Action of Hormones - chapitre II - p 61-33
Academic Press - New-York (1970)

111 - SHELLEY HJ.
Brit med. J. - 1 - 273-275 (1964)

112 - DAWKINS MJR
Nature - 191 - 72 (1961)

113 - NEMETH AM

J. Biol. Chem. - 208 - 773 (1954)

114 - BALLARD FJ, OLIVER IJ

Nature LONDON - 195 - 498 (1962)

115 - VERNON RG., WALKER DG

Biochem J. - 106 - 331 (1968 b)

116 - CHANEZ C., TORDET-CARIDROIT C. et ROUX JM.

Biol. Neonta : 18 - 58 - 65 (1971)

117 - YEUNG D, OLIVER IT

Biochem J. - 103 - 744 (1967)

118 - TORDET-CARIDROIT C.

Ann. Biol. anim. Biochem. Biophys. - 11 (3) - 389-397 (1971)

119 - GREENGARD O

Science - 163 - 891 (1969)

120 - HOLT IT, OLIVER PJ.

Biochem J. - 108 - 333 (1968)

121 - KENNEY FT.

J. Biol. Chem - 237 - 1605 (1962)

122 - VERNON R.G. WALKER DG.

Biochem J. - 106 - 321 (1968a)

123 - BALLARD FL., HANSON RW.

Biochem J. - 102 - 952 (1967a)

124 - DEGREMONT C., ROUX JM., SWIERCZEWSKI E et TORDET-CARIDROIT C.

Life Sciences - vol 10 II - 1115-1123 (1971)

125 - DAWKINS MJR

Ann. NY Acad Sc. - 111 - 203 (1963)

126 - GREENGARD O., DEWEY HK.

J. Biol. Chem - 242 - 2986 (1967)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE..... p. 1

CHAPITRE I :

- Introduction..... p. 13
- Matériel et Méthodes..... p. 15
- Résultats :

I - Etude biométrique de la croissance des animaux C.I.U.R. comparés aux animaux témoins..... p. 24

II - Etude biométrique de la croissance de certains organes..... p. 35

III- Variation de certains constituants biochimiques dans le foie et le cerveau au cours du développement chez le rat C.I.U.R. et le témoin..... p. 44

- Discussion ..... p. 51
- Conclusion..... p. 63

CHAPITRE II :

- Introduction..... p. 66
- Matériel et Méthodes..... p. 68
- Résultats :

I - Glycémie et acide lactique dans le sang total des rats C.I.U.R., témoins et normaux au cours du développement..... p. 80

II - Glycogéne hépatique et cardiaque chez les rats C.I.U.R., témoins et normaux au cours du développement ..... p. 84

III- Evolution au cours du développement de l'activité de certaines enzymes de la glycolyse et de la gluconéogénèse dans le foie des rats C.I.U.R. et témoins..... p. 87

- Discussion..... p. 100
- Conclusion..... p. 107

CONCLUSION GENERALE ..... p. 108

BIBLIOGRAPHIE